Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. G. Rassner

Desensibilisierung bei Patienten mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenüberempfindlichkeit.

Ergebnisse aus der Praxis eines niedergelassenen Allergologen von 1980 bis 1984

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Karl-Hans Groß
aus Trossingen

1987

CLEV.
LIBRARY
OF ART

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0128

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. G. Rassner

Desensibilisierung bei Patienten mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenüberempfindlichkeit.

Ergebnisse aus der Praxis eines niedergelassenen Allergologen von 1980 bis 1984

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Karl-Hans Groß
aus Trossingen

1987

Dekan: Professor Dr. D. Niethammer
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Lischka
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Weidner

Druck: Druckerei Klemm, 7441 Neckartailfingen

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	3
1. Immunologische Grundlagen der Allergie	3
2. Mechanismen der Allergie vom Soforttyp	8
2.1. Aktivierung von Basophilen und Mastzellen	8
2.2. Mediatoren	10
3. Genetische Aspekte	13
4. Atopie	15
5. Hausstaub- und Hausstaubmilbenallergie	17
5.1. Ökologie der Hausstaubmilben	17
5.2. Hausstauballergene	19
6. Diagnostik	20
7. Therapie	24
7.1 Allgemeine Gesichtspunkte	24
7.2. Spezifische Desensibilisierung	25
7.3. Desensibilisierung bei Hausstaub-(milben-)-Allergikern	28
II. HAUPTTEIL	32
1. Methoden	32
1.1. Auswahl der Patienten	32
1.2. Diagnostik	32
1.3. Staubsanierung	32
1.4. Desensibilisierung	33
2. Auswertung	34
3. Ergebnisse	37
III. DISKUSSION	44
IV. ZUSAMMENFASSUNG	50
V. LITERATURVERZEICHNIS	51
VI. LEBENSLAUF	66

I. EINLEITUNG

Die Ansicht, allergische Erkrankungen allgemein und inhalative Allergien im besonderen hätten in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen, ist nicht nur in den Laienmedien weit verbreitet. Auch in der Fachliteratur wird diese Ansicht immer wieder geäußert. JORDE und LINSKENS beschreiben sowohl qualitative Änderungen des Allergenspektrums im Zusammenhang mit technisch und industriell bedingten Umweltveränderungen der letzten Jahrzehnte als auch eine quantitative Zunahme der Allergene und der allergischen Erkrankungen.

In den letzten 20 Jahren wurde nach KUNKEL und BAUMGARTEN eine Morbiditätszunahme beobachtet, die nicht genetisch erklärbar ist. In einer langjährigen Studie hat MORRISON-SMITH den Einfluß von Umweltfaktoren auf die Zunahme allergischer Erkrankungen dargelegt.

Sicher ist jedenfalls, daß allergologisch tätige Ärzte vermehrt wegen tatsächlich oder vermeintlich allergischer Symptome in Anspruch genommen werden. Inwieweit dies auf einer wirklichen Zunahme der Morbidität beruht oder ob sich darin auch ein verstärktes Problembewußtsein in der Bevölkerung darstellt, ist jedoch schwer abgrenzbar.

Unter den allergischen Erkrankungen, mit denen der niedergelassene Arzt konfrontiert wird, nehmen Erkrankungen der Atemwege einen breiten Raum ein. Personen mit derartigen Krankheitsbildern, wie Rhinoconiunctivitis allergica und Asthma bronchiale allergicum, sind meist in besonderer Weise zur Konsultation eines Allergologen motiviert. Es ist ihnen nämlich in der Regel bekannt, daß bei dieser Krankheitsgruppe im Gegensatz z. B. zum allergischen Kontaktekzem nicht nur eine symptomatische Therapie der aktuellen Beschwerden, sondern in Form der spezifischen Desensibilisierung auch eine kausale Beeinflussungsmöglichkeit besteht.

1. IMMUNOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER ALLERGIE

Alle Lebewesen verfügen über Mechanismen, die ihnen die Abwehr von schädigenden äußeren Einflüssen ermöglichen. Elementare Mechanismen sind z. B. die Phagozytose und die Lyse von Krankheitserregern. Einzelne Komplementfaktoren konnten schon bei niederen Organismen nachgewiesen werden (GOWANS und McGREGOR). Bei den Wirbeltieren ent-

wickelte sich dann ein spezifisches Immunsystem, das im Verlauf der Phylogenese zunehmende Komplexität erlangte.

Dieses System gliedert sich in einen humoralen und einen zellulären Teil. Das wirksame Prinzip des ersteren sind spezifische Antikörper, die der Klasse der Gammaglobuline angehören (Immunglobuline), das des letzteren beruht auf immunkompetenten Zellen (T-Lymphozyten), die spezifische Rezeptoren tragen. Die Antikörper werden aufgrund struktureller und funktioneller Unterschiede in mehrere Klassen (A, D, E, G, M) unterteilt. Spezifisch bedeutet, daß der Antikörper oder Rezeptor eine chemische Affinität zu einer genau definierten chemischen Konfiguration (Determinante) eines Fremdstoffes besitzt und diesen an sich bindet. Das ist der erste Schritt, um ihn unschädlich zu machen.

Stoffe, die auf diese Weise vom Immunsystem erkannt werden, heißen Antigene. Sie müssen eine bestimmte Molekülgröße besitzen (etwa ab 10000 Dalton). Niedermolekulare Stoffe können sich als sogenannte Haptene an körpereigene Makromoleküle binden und dadurch zu Vollantigenen werden.

Die Fähigkeit zur Immunantwort gegen einen bestimmten Fremdstoff ist genetisch determiniert (PROPPING und VOIGTLÄNDER). Gegen ein bestimmtes Antigen gerichtete Antikörper oder T-Lymphozyten sind zunächst nur in geringen Mengen vorhanden. Bei erstmaligem Kontakt des Antigens mit dem Organismus wird dann das Immunsystem aktiviert und es kommt zur starken Vermehrung dieser Abwehrelemente. Dieser Sensibilisierung genannte Vorgang führt dann beim nächsten Kontakt mit dem Antigen zu dessen rascher Eliminierung.

Das spezifische Immunsystem wird in seiner Funktion durch eine Reihe unspezifischer Mechanismen unterstützt. Dazu zählen einerseits humorale Faktoren wie das Komplementsystem (VOIGTLÄNDER) und das Kinin-Kallikrein-System (GIERTZ) und andererseits zelluläre Elemente wie Makrophagen, die verschiedenen Granulozytenfraktionen, Thrombozyten und Endothelzellen (GEMSA und KOZAN, KOWNATZKI 1981).

Das koordinierte Zusammenwirken dieser Komponenten wird durch Substanzen geregelt, die infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion freigesetzt oder neu gebildet werden. Diese Substanzen werden Mediatoren genannt.

Ein derart komplexes System kann mannigfachen Störungen unterwor-

fen sein, die sich in Krankheitssymptomen äußern. Eine wichtige Gruppe solcher Erkrankungen stellen die Allergien dar, die auf einer erworbenen qualitativen Änderung der Immunitätslage im Sinn einer krankmachenden Überempfindlichkeit beruhen. Antigene, die in der Lage sind, allergische Reaktionen auszulösen, werden Allergene genannt.

Der Begriff der Allergie wurde von v. PIRQUET geschaffen als "Wort für die Zustandsänderung, die der Organismus durch Bekanntschaft mit irgendeinem organischen, lebenden oder leblosen Gifte erfährt". In früheren Arbeiten hatten v. PIRQUET und SCHICK schon den von von Behring eingeführten Begriff der Überempfindlichkeit präzisiert und zwar als Reaktion des Organismus gegenüber der Zweitinjektion bestimmter Antigene.

1902 injizierten PORTIER und RICHET im Verlauf von Immunisierungsexperimenten Hunden wiederholt toxische Extrakte von bestimmten Meeresaktinidien. Erfolgte nach der ersten Injektion eine niedrig dosierte zweite in einem bestimmten zeitlichen Abstand, kam es bei den Tieren zu schweren Krankheitserscheinungen mit teilweise tödlichem Ausgang. Die Autoren nannten dieses Phänomen schädlicher erworbener Überempfindlichkeit Anaphylaxie ("Schutzlosigkeit"). Man versteht heute darunter allergische Reaktionen, die sofort nach Allergenkontakt eintreten und bis zum "anaphylaktischen" Schock mit Todesfolge führen können.

Bei der Klassifikation allergischer Erkrankungen ist auch heute noch das Einteilungsschema von COOMBS und GELL hilfreich:

ALLERGIETYP	WICHTIGE KLINISCHE BILDER
I. Soforttyp (Anaphylaxie, 10-30 Minuten) An Mastzellen und Basophile fixierte IgE-Ak degranulieren bei Ag-Kontakt Freisetzung von Mediatoren	Rhinitis und Coniunctivits allergica Asthma bronchiale allergicum Urtikarielle Exantheme Anaphylaktischer Schock
II. Zytotoxische Reaktion Zellständige Ak (IgG, IgM) führen bei Ag-Kontakt zur Lyse der Zelle, z. T. mit Komplementbeteiligung	Blutgruppeninkompatibilität Transplantatabstoßung hämolytische Anämien und Thrombopenien Autoimmunkrankheiten
III. Verzögerte Reaktion (Immunkomplexsyndrom, Arthusphänomen, 6-8 Stunden) Ag-Ak-(IgG, IgM)-Komplexe präzipitieren, Komplementaktivierung, Mediatorfreisetzung, Anlockung von Entzündungszellen	Allergische Alveolitis Serumkrankheit Allergische Vaskulitiden Arzneimittelexantheme
IV. Spättyp (Ekzemtyp, Tuberkulintyp, 24-72 Stunden) Spez. sensibilisierte T-Lymphozyten setzen nach Ag-Kontakt Lymphokine frei, lympho-monozytäres Infiltrat	Kontaktdermatitis, Kontaktekzem Erythema exsudat. multiforme Arzneimittelexantheme Spezifisch-granulomatöse (tuberkuloide) Infiltrate Transplantatabstoßung Seltene Formen des Asthma bronchiale allergicum

Tab. 1: Einteilung der Allergien nach COOMBS und GELL in Anlehnung an KALLOS.

Mit dieser Einteilung kann man wichtige allergische Krankheitsbilder einem jeweils vorherrschenden Reaktionstyp zuordnen. Sie entspricht aber nicht mehr den heutigen pathophysiologischen Erkenntnissen. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß die verschiedenen immunologischen Mechanismen in vielfältiger Weise miteinander verflochten sind, wobei der Rolle der Mediatoren und anderer unspezifischer Faktoren wachsende Bedeutung beigemessen wird (KOWNATZKI 1981). Zudem wurden inzwischen immunologische Reaktionsmechanismen gefunden, die sich nicht in das obige Schema eingliedern lassen, z. B. die kutane basophile Überempfindlichkeit und die Ak-vermittelten und Ak-unabhängigen Formen der zellulären Zytotoxizität.

Die Fähigkeit zur spezifischen Immunabwehr ist an die Zellen des lymphozytären Systems gebunden. Dieses wird in zwei Hauptgruppen unterteilt, die B- und die T-Lymphozyten. Die Bildungsstätte der ersteren ist bei den Sauropsiden die Bursa fabricii, beim Menschen und Säugetier das Knochenmark. Sie sind die Träger der humoralen Immunität. Nach Antigenstimulation entwickeln sich aus ihnen über mehrere Zwischenstufen einerseits die antikörperproduzierenden Plasmazellen und andererseits langlebige spezifische Gedächtniszellen. Diese haben die Aufgabe, bei erneutem Antigenkontakt eine beschleunigte Antikörperproduktion zu ermöglichen.

Die T-Lymphozyten sind thymusabhängig, d. h. zumindest im Frühstadium der Ontogenese ist ihre Bildung und Ausreifung an die Funktion des Thymus gebunden. Sie werden in eine Vielzahl von Untergruppen unterteilt mit unterschiedlichen Funktionen. Die Reaktionsträger der zellvermittelten zytotoxischen Reaktion und der Spätreaktion vom Typ IV nach COOMBS und GELL werden Effektorzellen genannt. Im Rahmen der Typ I-Reaktion sind als Regulator-Zellen die Helfer- und Suppressor-T-Lymphozyten von Bedeutung. Sie produzieren Lymphokine, das sind lösliche Faktoren, die fördernd oder hemmend in das humorale Immunsystem eingreifen. Dies spielt weniger eine Rolle bei der aktuellen Auslösung und Unterhaltung einer hyperergischen Sofortreaktion als vielmehr bei der Immunregulation (MORLEY). Das heißt, die Regulator-Lymphozyten kontrollieren durch ihr Mengenverhältnis und ihren jeweiligen Funktionszustand fördernd oder hemmend den Vorgang der Sensibilisierung, der Antikörperbildung und der Aufrechter-

haltung oder Abschwächung eines hyperergischen Zustandes (KÖNIG et al. 1985 a).

Alle Lymphozyten tragen an ihrer Oberfläche Rezeptoren zur Antikörpererkennung. Diese Rezeptoren entsprechen in ihrem Aufbau den spezifischen Antikörpern. Unterschiede scheinen in dem Teil des Fc-Fragmentes zu bestehen, mit denen sie in der Zellmembran verankert sind. Zumindest ein Teil der Regulatorzellen scheint isotypenspezifische Rezeptoren zu besitzen (KÖNIG et al. 1985 b). Dies ermöglicht eine klassenspezifische Immunregulation, also z. B. die Entscheidung darüber, ob auf einen Antigenreiz Antikörper der Klasse IgE oder einer anderen Klasse gebildet werden sollen.

Das Vorhandensein von immunkompetenten Lymphozyten reicht allein nicht aus, um eine Sensibilisierung auszulösen. Es hat sich gezeigt, daß dazu die Mithilfe unspezifischer Zellen, insbesondere von Makrophagen erforderlich ist (GEMSA und KOZAN, RÖLLINGHOFF). Diese pluripotenten Zellen, die durch weitere Differenzierung unterschiedliche Funktionen erfüllen und sich auch in Mastzellen umwandeln können (CZARNETZKI und KRÜGER), phagozytieren zunächst das Antigen und präsentieren es dann an ihrer Oberfläche in räumlicher Zuordnung zu einem bestimmten weiteren Molekül. Dieses wird von den Ir-(Immun-response-)Genen des Haupt-Histokompatibilitäts-Komplexes kodiert und bestimmt, ob ein von Makrophagen präsentiertes Fremdmolekül als Antigen erkannt wird oder nicht. Nur ein T-Lymphozyt, der an seiner Membran eine entsprechende Rezeptorkonfiguration für beide Moleküle besitzt, kann nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip das Antigen erkennen und eine Immunantwort einleiten (RÜDE und SPAETH).

2. MECHANISMEN DER ALLERGIE VOM SOFORTTYP

2.1. Aktivierung von Basophilen und Mastzellen

Allergien vom Soforttyp beruhen im allgemeinen auf der Wechselwirkung von Allergenen mit Antikörpern der Klasse IgE, die mit hoher Affinität an basophile Leukozyten oder Mastzellen gebunden sind (KÖNIG et al. 1985 b). IgE-Antikörper haben im Vergleich zu anderen Immunglobulinen eine niedrige Serumkonzentration von etwa 0,1 mg/100 ml, ihr Molekulargewicht beträgt etwa 200000 (FILIPP). Sie entsprechen den von COCA und COOKE postulierten Reaginen und wurden erst 1967 identifiziert (ISHIZAKA und ISHIZAKA, WIDE et al.). Sie scheinen nur

bei Primaten vorzukommen (FILIPP) und haben ihre physiologische Funktion wahrscheinlich in der Abwehr parasitärer Infekte (KOWNATZKI 1981). So werden erhöhte spezifische und Gesamt-IgE-Spiegel bekanntlich regelmäßig bei Echinococcus- und Ascariden-Infektionen angetroffen. IgE-Antikörper entsprechen in ihrem molekularen Aufbau weitgehend den anderen monomeren Ak-Klassen. Die klassenbestimmenden Sequenzen finden sich im sogenannten Fc-Fragment (Fragment crystallisable). Mit diesem ist der IgE-Antikörper an spezifischen Rezeptoren der Membran von Mastzellen und basophilen Leukozyten verankert. Die Fab-Fragmente (Fragment antigen binding) haben die Aufgabe der Bindung der Allergen-Determinanten an ihrem freien Ende, das infolge seiner Variabilität antigenspezifisch ist (KALLOS).

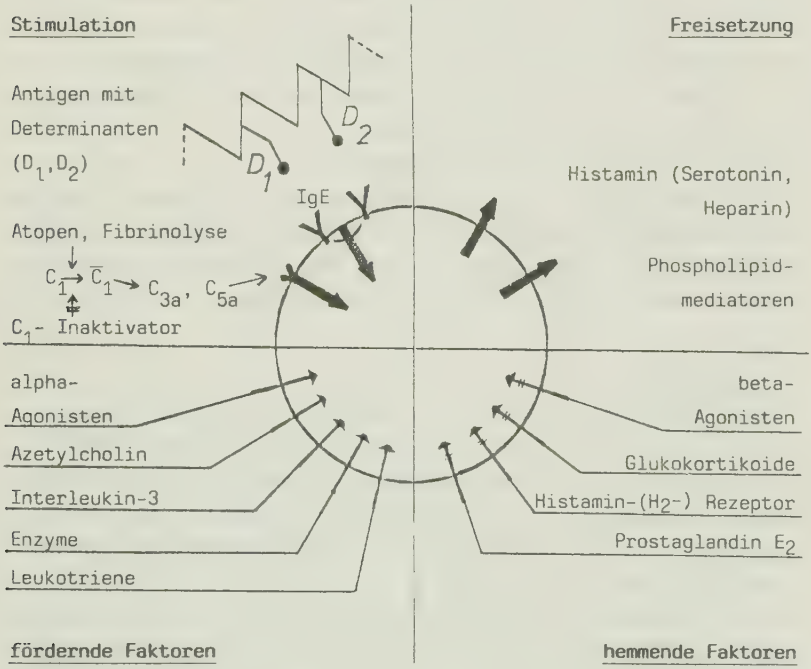

Abb. 1: Immunologisch und nicht-immunologisch verursachte Freisetzung von Mediatoren aus Basophilen und Mastzellen mit fördernden und hemmenden Einflüssen - in Anlehnung an RING 1984.

Eine Mastzelle besitzt bis zu 10^5 IgE-Rezeptoren (KÖNIG et al. 1981). Typ I-Allergene müssen eine bestimmte Molekülgröße und mindestens zwei allergene Determinanten aufweisen. Denn eine allergische Reaktion wird nur ausgelöst, wenn zwei benachbarte zellständige IgE-Moleküle durch Allergenbindung überbrückt werden. Es kommt dadurch zu Konformationsänderungen am Membranrezeptor-IgE-Komplex, in dessen Folge eine Kette von enzymatischen Reaktionen ausgelöst wird, die schließlich unter Ca^{++}-Einstrom zur Freisetzung von Mediatoren führen (PEARCE, KÖNIG et al. 1985 b). Diese sind teils präformiert in den basophilen Granula enthalten, teils werden sie aus membranständigen Vorstufen neu generiert. Der Freisetzungsprozeß ist unspezifisch und kann auch durch nicht-immunologische Stimulantien ausgelöst werden (SCHMUTZLER et al.). So kann durch nicht-immunologische Mediatorfreisetzung eine Vielzahl pseudo-allergischer Krankheitsbilder ausgelöst werden (RING 1981, SCHLUMBERGER).

Von Wichtigkeit ist die Mediatorfreisetzung durch unspezifische Komplementaktivierung (VOIGTLÄNDER), insbesondere im Hinblick auf den Wirkmechanismus der Atopene (BERRENS 1975).

Die Bereitschaft zur Histaminfreisetzung (releasability) ist von verschiedenen fördernden und hemmenden Faktoren abhängig (CONROY). Es scheint dabei Untergruppen von Mastzellen zu geben, die auf bestimmte Faktoren unterschiedlich ansprechen (SCHMUTZLER et al.).

2.2. Mediatoren

Die Mediatoren als unmittelbare Auslöser allergischer Symptome haben in den letzten Jahren besondere Beachtung gefunden. Sie sind nicht nur Träger efferenter Signale, sondern auch Elemente stark vernetzter Regelkreise mit positiven und negativen Rückkopplungen (KOWNATZKI 1985). Sie erfüllen z. T. auch immunmodulatorische Funktionen (GEMSA et al. 1981, 1982).

Das Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Mediatoren und den Entzündungszellen ist komplex und noch nicht vollständig erforscht. Während früher hinsichtlich der allergischen Sofortreaktion Histamin als einziger maßgeblicher Mediator angesehen wurde, weisen neuere Veröffentlichungen (AUSTEN, SCHULTZE-WERNINGHAUS 1985 a) darauf hin, daß schon bei der allergischen Sofortreaktion eine Vielzahl anderer

Mediatoren freigesetzt wird. Im Vordergrund stehen Arachidonsäure-Derivate, insbesondere die Prostaglandine und Leukotriene. Letztere werden auch als slow reacting substances of anaphylaxy bezeichnet. So konnten z. B. BARNES et al. nachweisen, daß Leukotriene im bronchialen Provokationstest mit einem Wirkungsmaximum von 15 Minuten eine bronchiale Obstruktion auslösen können. Sie sind zusammen mit Prostaglandinen und anderen Mediatoren an der Bronchokonstriktion, Vasokonstriktion, Erhöhung der vaskulären Permeabilität und an der vermehrten Schleimproduktion beteiligt. MARONE et al. gaben Hinweise dafür, daß Leukotriene auch für die Histaminfreisetzung benötigt werden. Werden sie durch Inhibitoren blockiert, wird dosisabhängig auch die Histaminliberation unterdrückt.

Die Kenntnis über ihre maßgebliche Beteiligung an den verzögerten Reaktionen (sogenannte IgE-vermittelte Spätreaktion) ist in erster Linie HAMMARSTRÖM zu verdanken. Die Mediatoren erfüllen zudem auch chemotaktische Funktionen, die aber im Rahmen der allergischen Sofortreaktion nicht von Bedeutung sind (CZARNETZKI, B. M.).

Nach RING (1985) erzeugen folgende Mediatoren in der Haut als Sofortreaktion eine Quaddel mit Erythem: Histamin, C_{3a}, C_{5a}, PGE_2, PAF. LTB_4 allein erzeugt nur ein Erythem. Reaktionen, die länger als sechs Stunden anhalten, lassen sich nur durch eine Kombination von LTB_4 und PGE_2 erzielen. Die Mediatorfunktionen sind stark von äußeren Einflüssen abhängig:

Allergenzufuhr (Ort, Zeit, Menge)
Kombination von Mediatoren und Stimuli
Virale und bakterielle Infekte
Nervale Beteiligung (vegetativ)
Medikamente
Hormone
Tachyphylaxie

Tab. 2: Variable Einflüsse auf Mediatorsekretion und -wirkung (RING 1985).

Einzelne Mediatoren überschneiden sich in bestimmten Funktionen, sind aber in anderen wiederum antagonistisch wirksam. Einige Mediatoren fördern oder inhibieren die Freisetzung anderer, so daß insgesamt das Bild mehrerer miteinander vernetzter Regelkreise entsteht. Für die allergische Sofortreaktion ist in dieser Hinsicht das Prostaglandin E_2 von Interesse, das in der Frühphase entzündungsfördernde, in der Spätphase eher entzündungshemmende Eigenschaften aufweist. Es scheint vor allem der Entwicklung eines zellulären Infiltrates entgegenzuwirken. BROSTOFF et al. sowie LISCHKA und GOTTMANN-LÜCKERATH beobachteten, daß durch Histamin ein zelluläres Infiltrat inhibiert wird und postulierten als Ursache eine frühzeitige Abschwemmung der Allergene durch das histamin-bedingte Exsudat. B. M. CZARNETZKI macht für diese Effekte dagegen eine histamin-bedingte Hemmung der chemotaktischen Wirkung von Leukotrien B_4 verantwortlich.

Einige Mediatoren beeinflussen aber auch die Lymphozytenfunktion und damit die spezifische Immunantwort. Andererseits ist es nach RING (1985) wahrscheinlich, daß Interleukin-3 als histamin releasing factor wirkt. Insofern besteht auch eine Vernetzung der Mediatoren mit dem Regulationssystem der Lymphokine.

Neurotransmitter und Hormone wirken über zwei Regulationsebenen, und zwar über den neuro-psycho-vegetativen Grundtonus, der die allergische Reaktionsbereitschaft grundlegend beeinflußt einerseits und über eine direkte Wirkung auf die Mastzellen andererseits, wodurch eine flexible Anpassung an das lokale Entzündungsgeschehen möglich wird. Dabei kommt es sowohl zu einer direkten Beeinflussung der Gefäß- und Bronchialmuskulatur als auch zur Modulation der Freisetzungsbereitschaft der Mastzellen für Mediatoren.

Von SZENTIVANYI stammt die Theorie der Betarezeptorenblockade als einem der wichtigsten Faktoren für die atopische Diathese. Es handelt sich dabei um eine genetisch bedingte oder erworbene Verschiebung im Mengenverhältnis zwischen den adrenergen Beta- und Alpha-Rezeptoren der Entzündungszellen zugunsten letzterer. Dies führt zu einer Erniedrigung des cAMP-Spiegels und damit zu einer Begünstigung der Mediatorenfreisetzung und zu einer erhöhten Sensibilisierungsbereitschaft. Desweiteren postulierten SZENTIVANYI und SZENTIVANYI 1983 analoge Veränderungen bei cholinergen Rezeptoren.

3. GENETISCHE ASPEKTE

Die Fähigkeit zur spezifischen Immunantwort ist genetisch determiniert. Nach MARSH et al. scheinen allein an der Regulation der IgE-Synthese mindestens vier Gene beteiligt zu sein:

1. ein Ir-Gen, das die spezifische Antigenerkennung durch die T-Zellen kodiert,
2. ein Gen, das die Rezeptoren an den B-Zellen für die Antigenerkennung steuert,
3. ein Gen, das für die basale IgE-Produktion verantwortlich ist und
4. ein Gen, das für die spezifische IgE-Ak-Bildung in den Plasmazellen zuständig ist.

Als weitere genetische Einflußfaktoren auf den Plasma-IgE-Spiegel nennen PROPPING und VOIGTLÄNDER den Membrandurchtritt, die Bindung an Mastzellen und basophile Granulozyten und den enzymatischen Abbau. Allerdings scheint die IgE-Antwort auch von nicht-genetischen Faktoren reguliert zu werden (OPREE). CUNNINGHAM postuliert z. B. eine klonale Regulation, die durch eine Drift in der Spezifität der Antikörper nach Antigenstimulation hervorgerufen wird.

Das Ausmaß einer allergischen Sofortreaktion ist aber nicht nur IgE-abhängig, sondern auch von einer Vielzahl anderer Faktoren moduliert, die ihrerseits einer genetischen Kontrolle unterliegen. Dabei ist noch unklar, inwieweit zwischen einzelnen dieser Gene Koppelungen bestehen. Die wichtigsten genetischen Faktoren der allergischen Sofortreaktion sind in der folgenden Abbildung zusammengefaßt.

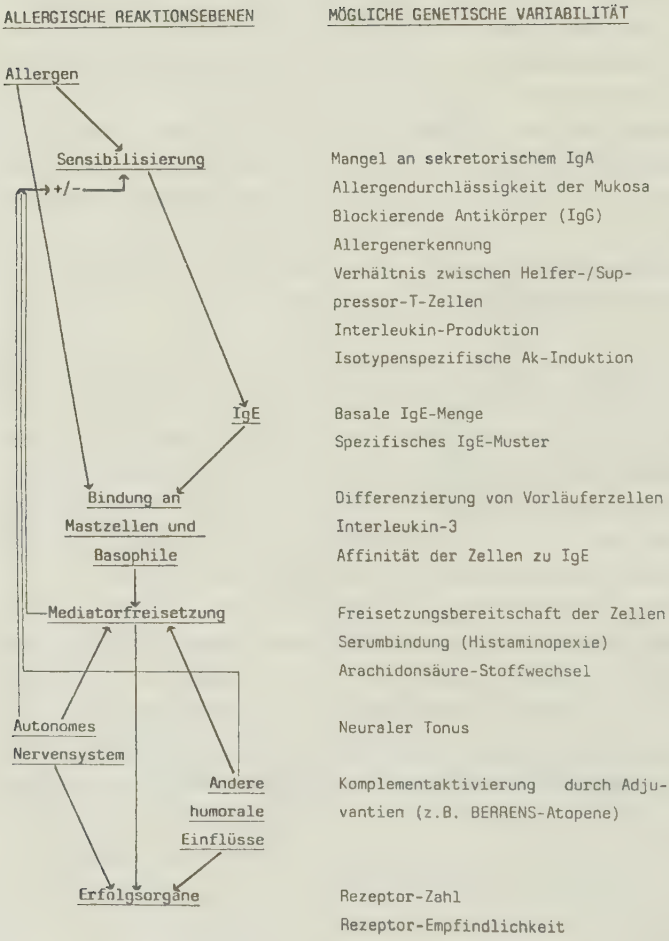

Abb. 2: Ebenen der genetischen Variabilität der allergischen Sofortreaktion (nach PROPPING und VOIGTLÄNDER, modifiziert in Anlehnung an NOLTE).

4. ATOPIE

Die klinische Erfahrung, daß Erkrankungen wie Heuschnupfen, Asthma bronchiale, endogenes Ekzem und bestimmte Urtikariaformen oft miteinander assoziiert sind und daß die Disposition hierzu erblich ist, veranlaßte COCA und COOKE 1923 zur Einführung des Begriffes der Atopie als erblicher, nicht erworbener Überempfindlichkeit. Das geschah auf dem Hintergrund, daß seinerzeit alle Versuche fehlschlugen, diese Krankheitsbilder auf immunologische Ursachen zurückzuführen. Die noch unbekannten Serumfaktoren, die mit den Allergenen ("Atopenen") reagierten, nannte man zunächst Reagine. ISHIZAKA und ISHIZAKA konnten 1967 diese Faktoren als Immunglobuline der Klasse E identifizieren und ermöglichten so die immunologische Erforschung der allergischen Typ I-Mechanismen. Kurz zuvor hatte BERRENS (1962, 1967) den Begriff der Atopene nochmals aufgegriffen. Er fand, daß in verschiedenen Stoffen, die allergische Reaktionen vom Typ I auslösten, insbesondere in Hausstaub, Hautschuppen, altem Kapok und anderen organischen Materialien regelmäßig Glycoproteide zu finden waren, bei denen in unterschiedlicher Menge reduzierende Zucker an die Epsilon-Aminogruppe von Lysyl-Resten zu sogenannten Amadori-Produkten gebunden sind. Diese Substanzen wurden als Abbauprodukte heterogener Moleküle erkannt, die durch mikrobielle und auch durch rein chemische Degradation unter bestimmten pH-Werten und Wasserdampfdrucken entstehen. Es konnte nachgewiesen werden, daß mit diesen Substanzen positive Hauttestreaktionen auslösbar sind und daß in vitro und in vivo menschliches, nicht jedoch Meerschweinchenkomplement aktiviert wird (BERRENS 1975). Beide Effekte sind intraindividuell dosisabhängig, fallen bei verschiedenen Individuen jedoch sehr unterschiedlich aus. Die Reaktivität ist an die aktive Amadori-Konfiguration gebunden und wird durch milde Oxydation oder UV-Bestrahlung aufgehoben.

BERRENS nahm zunächst an, in diesen Stoffen die Atopene als nichtimmunologische Überempfindlichkeitsfaktoren im Sinne von COCA gefunden zu haben. Als dann infolge der IgE-Entdeckung die immunologische Natur auch der Hausstauballergie wahrscheinlich wurde, modifizierte er seine Theorie folgendermaßen: Im Hausstaub sind sowohl atopene als auch antigene Faktoren vorhanden, oft in einem einzigen Molekül. Die atopene Komponente aktiviert Komplement, die dabei entstehenden Anaphylatoxine C_{3a} und C_{5a} führen zur Mediatorfreisetzung und

zur Ingangsetzung von spezifischen immunologischen Prozessen, die die Sensibilisierung gegen die antigenen Komponenten begünstigen (BERRENS 1976, BERRENS und KERSTEN). Mit dem Begriff der atopischen Allergene versuchte er eine einheitliche Pathogenese der atopischen Erkrankungen zu definieren.

Nicht zuletzt er selbst mußte aber diese Auffassung mit der Erkenntnis revidieren, daß nicht bei allen Atopikern im Sinne von COCA eine Korrelation zwischen atopenbedingter Komplementaktivierung einerseits und klinischem Beschwerdebild, spezifischem IgE-Spiegel und Hauttestreaktionen andererseits bestand (WEEMAES et al.). Die genetisch bedingte Empfindlichkeit für Atopene im Sinne von BERRENS scheint nur ein Faktor zu sein, der die Entwicklung von Typ I-Allergien begünstigt. Von GÜNTHER werden diese Stoffe unter die Adjuvantien mit allerdings hoher Effektivität eingereiht.

Nahezu alle der in Abbildung 2 genannten genetischen Variablen wurden schon als pathogenetische Faktoren der Atopie diskutiert. Besondere Aufmerksamkeit hat dabei vor allem die Theorie der Beta-Rezeptoren-Schwäche (SZENTIVANYI) gefunden. Die Frage, inwieweit ein Mangel an sekretorischem IgA besonders im Säuglingsalter eine IgE-Sensibilisierung begünstigt (KOIVIKKO), wird unter anderem von WORTMANN diskutiert, auch im Hinblick auf eine mögliche Rolle bei der Deutung der Wirkungsmechanismen der spezifischen Desensibilisierung.

Gemeinsam scheint allen diesen Einflußgrößen zu sein, daß sie bei Personen mit atopischer Diathese statistisch gehäuft gefunden werden, daß aber für sich genommen keiner dieser Faktoren für die Erklärung einer atopischen Erkrankung notwendig oder hinreichend ist. Nach PROPPING und VOIGTLÄNDER ist vielmehr von einer multifaktoriellen Vererbung mit Schwellenwert auszugehen; das bedeutet, daß eine bestimmte Summe der genannten genetischen Faktoren zusammen mit äußeren Einflüssen zur Manifestation der Erkrankung führt. So wird auch verständlich, daß inhalative Allergien nicht nur mit dem endogenen Ekzem assoziiert sind - das möglicherweise nur aus dem Zusammentreffen einer sebostatischen oder ichthyotischen Konstitution mit einer immunologischen Regulationsstörung resultiert - sondern auch häufig bei Personen mit dysregulativen Ekzemen anderer Art,

z. B. des seborrhoischen Typus gefunden werden.

Es bleibt dahingestellt, ob es sinnvoll ist, den klinisch-heuristischen Begriff der Atopie unter diesen Gesichtspunkten weiter aufrecht zu erhalten, zumal sich in der Vergangenheit gezeigt hat, daß er oft den Blick für die Erkenntnis der tatsächlich bedeutsamen pathogenetischen Mechanismen verstellt hat.

5. HAUSSTAUB- UND HAUSSTAUBMILBENALLERGIE

5.1. Ökologie der Hausstaubmilben

Hausstaub ist ein meist graues Pulver von unterschiedlichem Aussehen und wechselnder Zusammensetzung. Trotz einer Vielzahl von Einzelpartikeln lassen sich innerhalb unserer Zivilisation regelmäßig bestimmte Bestandteile identifizieren. Dabei spielen anorganische Partikel weder mengenmäßig noch allergologisch eine nennenswerte Rolle. Van de LUSTGRAAF et al. unterscheiden bei der organischen Hauptmasse autochthone (eingesessene) und allochthone (von anderer Stelle kommende) Bestandteile. Unter letzteren haben Bakterien, Protozoen und autotrophe Organismen kaum eine allergologische Bedeutung. Dagegen können abhängig von der jeweiligen ökologischen Situation Arthropoden und meso- und hydrophile Schimmelpilze sich stark vermehren und zu wichtigen Allergenproduzenten werden (SOLOMON, WEIDNER, RIJCKAERT et al.).

Die autochthonen Hausstaubbestandteile sind die Träger der eigentlichen Hausstaub- und Hausstaubmilbenallergie. Es sind Organismen, die dem relativ trockenen Milieu des Hausstaubs angepaßt sind und hier ihren vollständigen Fortpflanzungszyklus durchlaufen. Die wichtigsten Komponenten sind xerophile Schimmelpilze und die sogenannten Hausstaubmilben. Unter diesem Namen werden einige Arten aus der Familie der Pyroglyphidae zusammengefaßt, insbesondere Dermatophagoides farinae (D. f.), Dermatophagoides pteronyssinus (D. pt.) und Euroglyphus maynei. D. pt. ist nach VOORHORST und SPIEKSMA das häufigste mehrzellige Lebewesen im Hausstaub, Euroglyphus maynei ist von sehr wechselnder Häufigkeit (PETRI et al.) und wird bei routinemäßigen Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Die xerophilen Schimmelpilze, insbesondere die Aspergilli penicilloides und repens und die Hausstaubmilben bilden ein ökologisches System wechselseitiger Abhängigkeit: Hausstaubmilben benötigen für

ihre Entwicklung und Fortpflanzung ein Mindestmaß an Luftfeuchtigkeit und Umgebungstemperatur. Nach van BRONSWIJK (1984) beträgt dieses für die Fortpflanzung erforderliche Minimum etwa 5°C bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von 43%. Bei einer höheren Temperatur ist auch eine höhere Luftfeuchtigkeit erforderlich. Bei 25°C benötigen Hausstaubmilben mindestens 59% und bei 30°C mindestens 63% relative Luftfeuchtigkeit. Die genannten xerophilen Schimmelpilze benötigen eine etwas höhere Luftfeuchtigkeit als die Milben (Optimum bei ca. 70-80%).

Hausstaubmilben ernähren sich von den verschiedensten organischen Abfallprodukten, unter anderem auch von pflanzlichen Materialien wie Pollen, Fasern (Baumwolle), Bakterien, Pilzmyzelien (van BRONSWIJK 1978). Sie nehmen außerdem Konidien der xerophilen Schimmelpilze auf, die nicht verdaut werden, sondern in dem feuchten Milieu des Milbendarmes keimen können. Die Myzelien dieser Pilze werden von den Hausstaubmilben nicht angegriffen (van de LUSTGRAAF et al.). Die xerophilen Schimmelpilze erhöhen die lokale Luftfeuchtigkeit durch Flüssigkeitsausscheidung, sie schließen zudem die lipidhaltigen Hautschuppen von Mensch und Tier durch Exoenzyme auf und machen sie so für die Milben verdaubar. Im relativ trockenen Klima moderner Wohnungen herrscht somit eine weitgehende Symbiose zwischen xerophilen Schimmelpilzen und Hausstaubmilben. Nur bei einer Luftfeuchtigkeit von mehr als 75% überwuchern die Pilze die Milbenkolonien und hemmen dann deren Wachstum.

Hausstaubmilben gedeihen aus diesen Gründen am besten im Flachlandklima, vor allem in Küstennähe; sie kommen dagegen im Hochgebirgsklima (über 1000 m Meereshöhe) praktisch nicht vor (VOORHORST und SPIEKSMA, MUMCUOGLU, PETRI et al.).

In den Sommermonaten bestehen bei einer relativen Luftfeuchtigkeit von etwa 50-80% und Temperaturen von mindestens 15-25°C günstige Bedingungen für das Gedeihen von Hausstaubmilben und xerophilen Schimmelpilzen. Die Milben erreichen einen jahreszeitlichen Häufigkeitsgipfel daher in den Herbstmonaten. Während der winterlichen Heizperiode sinkt dann die Luftfeuchtigkeit wieder auf ungünstige Werte (VOORHORST et al. 1967).

In den Wohnungen finden die Milben die besten mikroklimatischen Bedingungen in Nischen, Ritzen und zerklüfteten Oberflächen, vorzugs-

weise von biologischen Materialien wegen deren Neigung zur Feuchtigkeitsaufnahme. Teppichböden, Vorhänge, Polstermöbel und Betten sind daher die bevorzugten Aufenthaltsorte. In Schlafräumen werden in der Regel mehr Milben gefunden als in Wohnräumen. Optimale Bedingungen finden die Milben in Matratzen infolge der vom Schlafenden abgegebenen Wärme und Feuchtigkeit.

5.2. Hausstauballergene

Die Tatsache, daß Hausstaub Rhinitis und Asthma bronchiale hervorrufen kann, wurde schon vor mehreren hundert Jahren beobachtet. KERN und wenig später COOKE beschrieben diesen Sachverhalt als erste unter immunologischen Gesichtspunkten.

Die Feststellung einer Hausstauballergie beruhte jahrzehntelang auf den Ergebnissen von Hauttestungen und inhalativen Provokationstests. Die Angaben über die Häufigkeit so ermittelter Hausstauballergien schwanken bei den verschiedenen Untersuchungen stark in Abhängigkeit von geographischen und zivilisatorischen Bedingungen einerseits und der Auswahl der Probanden andererseits. Nach einer von SCHULTZE-WERNINGHAUS und DÖRRER erarbeiteten Übersicht scheint die Hausstauballergie aber etwas häufiger zu sein als die Pollenallergie und sich auch schon in früherem Lebensalter zu manifestieren. Hauttests sind nach diesen Autoren bei etwa 5% nicht-selektierter Probanden positiv, bei Patienten mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises wurden bis zu 88% positive Reaktionen angegeben (VOORHORST et al. 1969).

Da Hausstaub unterschiedlicher Herkunft und Zusammensetzung zu gleichartigen Reaktionen führte, nahmen die meisten Autoren zunächst ein einheitliches Hausstauballergen an. Diese Annahme schien durch die zitierten Arbeiten von BERRENS und Mitarbeitern eine Bestätigung zu finden. Mit der Entdeckung von D. pt. als hauptsächlichem Träger der Hausstauballergie durch VOORHORST et al. (1964) und mit der Entwicklung des RAST, der eine in-vitro-Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern ermöglichte, mußte diese Ansicht jedoch revidiert werden (VOORHORST und SPIEKSMA). Die Hausstaubmilben sind demnach das wichtigste Allergen im Hausstaub im spezifisch-immunologischen Sinn. In den letzten Jahren konnten zunehmend spezifische IgE-Einzelallergene von D. pt. und D. f. immunologisch charakterisiert werden. Auf

dieser Grundlage wird versucht, Test- und Behandlungsextrakte zu standardisieren (HAIDA et al., FORD et al.). Andererseits sind die Hausstaubmilben die Hauptproduzenten der von BERRENS dargestellten Amadori-Produkte, die im Darm der Milben in großem Ausmaß gebildet und mit den Faeces ausgeschieden werden. Zusätzlich bilden sich diese Produkte in dem für Milben zuträglichen Milieu aber auch auf chemischem Weg aus eiweißhaltigen Hausstaubbestandteilen.

Nach VOORHORST und SPIEKSMA enthalten die Milbenkörper nur etwa 0,1% "Allergen"-Aktivität im Vergleich zu einem Gesamtextrakt aus einer Kultur gezüchteter Milben. Es muß wohl davon ausgegangen werden, daß in dieser Gesamtaktivität zu einem großen Teil immunologisch unspezifische Agentien im Sinne der Atopene nach BERRENS enthalten sind.

6. DIAGNOSTIK

Die Diagnostik der Hausstaub(milben-)-Allergie stützt sich auf folgende Kriterien:

1. Anamnese,
2. Hauttestung,
3. inhalative Provokationstests und
4. in vitro-Untersuchungen (Gesamt-IgE, RAST).

Mit Hilfe der Anamnese können folgende Fragen geklärt werden:

1. Liegen klinische Symptome vor, die für eine inhalative Allergie sprechen?
2. Sprechen der örtliche Zusammenhang und der zeitliche Verlauf der Beschwerden für eine Hausstaub(milben-)-Allergie?

Sowohl die Indikation zur Testung als auch zur Durchführung einer Desensibilisierungsbehandlung hängen somit von der Anamnese ab. Durch sie können unklare oder widersprüchliche Testergebnisse kritisch gewürdigt und kontrolliert werden. Insofern ist die genaue Anamnese der Angelpunkt der gesamten Allergiediagnostik (ZENNER).

Die Hauttestung erfolgt im allgemeinen zunächst als modifizierter Pricktest, wie er von RUPPERT (1974) beschrieben wurde. Verwendet werden in der Regel industriell hergestellte Testextrakte, die Ablesung erfolgt nach 20 Minuten im Vergleich zu einer 0,1% Histamin-

lösung und einer Leerwertkontrolle mit 0,9% NaCl-Lösung. Die Testlösungen enthalten ein Konservierungsmittel (meist 0,4% Phenol). Bei negativem oder unklarem Ausfall kann als Ergänzung der empfindlichere Intrakutantest angeschlossen werden, wie er z. B. von GRONEMEYER beschrieben wurde. In Zweifelsfällen können auch vom Patienten mitgebrachte Staubproben im Scratch-Test überprüft werden; Voraussetzung ist ausreichender Tetanus-Impfschutz.

Eine Reihe von Kontraindikationen müssen vor der Hauttestung ausgeschlossen werden:

Entzündliche und degenerative Hautveränderungen am Testort
Starker oder urtikarieller Dermographismus
Allergische Symptome oder entzündliche Erkrankungen des Respirationstraktes (relative Kontraindikation)
Konsumierende Erkrankungen
Dekompensierte Herzinsuffizienz
Abgelaufener Herzinfarkt (relative Kontraindikation)
Stoffwechselentgleisungen, z. B. bei Diabetes mellitus, Thyreotoxikose, Niereninsuffizienz
Gravidität in den ersten vier Monaten oder bei Abortneigung
Mögliche Testbeeinflussung durch Medikamente (Antihistaminika innerhalb drei Tagen vor der Testung, bei Astemizol auch mehrere Wochen, Glucocorticoide ab 10 mg Prednisolonäquivalent / Tag, Sedativa, Neuroleptika, Antiepileptika)

Tab. 3: Kontraindikationen für die Hauttestung, modifiziert nach MICHEL.

Die Hauttestungen korrelieren nicht immer eindeutig mit dem tatsächlichen Beschwerdebild, also der Auslösbarkeit von allergischen Symptomen im Respirationstrakt durch ein natives Allergen. Dies beruht zum Teil auf der Unzulänglichkeit der zur Verfügung stehenden Testextrakte (BÖHRINGER und STEIN, KERSTEN 1982, KOERS und BERRENS, RIJCKAERT, VOORHORST). Zudem können wesentliche Unterschiede in der

Reagibilität der Haut und der Respirationsschleimhäute bestehen. Hierfür sind unter anderem folgende Gründe zu nennen:

unterschiedliche lokale Konzentration von Gewebsmastzellen,
unterschiedliche Bindung von spezifischem IgE,
unterschiedliche Freisetzungsbereitschaft für Mediatoren,
unterschiedliche neurovaskuläre Reagibilität.

Diese Unterschiede können sowohl genetisch bedingt als auch eine sekundäre Erkrankungsfolge sein, z. B. infolge von lokalen Entzündungsvorgängen und von Regulationsmechanismen am erkrankten Organ.

Die Zuverlässigkeit des Hauttests scheint bei der Hausstaub-(milben-)-Allergie geringer zu sein als bei der Pollinose (HÖTTER, KLEINHANS, NEUMANN et al., RÜDIGER und BRAUN). In Zweifelsfällen ist deshalb die Klärung durch einen Provokationstest anzustreben. Nach SCHULTZE-WERNINGHAUS (1985 b) gibt der Hauttest vor allem einen Hinweis auf eine vorhandene Sensibilisierung, der Provokationstest dagegen auf dessen klinische Aktualität. Der bronchiale Provokationstest bleibt wegen seines Aufwandes und seiner Risiken speziellen klinischen Zentren vorbehalten. Auch bei Asthma bronchiale muß man sich deshalb im allgemeinen notgedrungen auf einen nasalen Provokationstest beschränken, auch wenn dieser nur bei Pollenallergenen als hinreichend zuverlässig gilt (RÜDIGER). Bei Hausstauballergenen wie auch bei den Schimmelpilzen korreliert der nasale Provokationstest bei Patienten mit Rhinitis hinreichend mit Anamnese und Hauttest. Kommt aber Asthma bronchiale hinzu oder ist nur Asthma vorhanden, scheint diese Korrelation nicht mehr ausreichend vorhanden zu sein (HÖTTER, KERSTEN 1978 und 1979, RÜDIGER, STEMMANN und DERDA). Allerdings bestehen auch bei der Verwertbarkeit der bronchialen Provokation Einschränkungen, die mit klinischen Randbedingungen (z. B. virale Infekte, zusätzliche Einwirkung unspezifischer Irritantien) und mangelhaften Testextrakten zusammenhängen (HERMANN, SCHULTZE-WERNINGHAUS 1985 b).

Wegen dieser Einschränkungen muß man sich deshalb häufig verstärkt auf die Anamnese stützen. Hilfreich sind hierbei die weitgehend übereinstimmenden Feststellungen der o. g. Autoren zur Korrelation zwischen den einzelnen Parametern. Es ergab sich nämlich jeweils, daß Tests und in vitro-Untersuchungen gegenüber der Anamnese eher zu

falsch positiven als zu falsch negativen Ergebnissen führten.

Zwei in vitro-Untersuchungen haben in den letzten Jahren die diagnostischen Möglichkeiten erweitert. Die Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgt mittels des PRIST (Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test) und gibt einen allgemeinen Hinweis darauf, ob Allergien vom Typ I zu erwarten sind (KJELLMANN et al.). Mit dem RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) lassen sich allergen-spezifische IgE-Antikörper im Serum bestimmen. Auch hier besteht bei den verschiedenen Allergenen und klinischen Manifestationsformen eine sehr unterschiedliche Korrelation zu den übrigen Parametern. KERSTEN (1978) gibt als mögliche Ursachen hierfür folgende Faktoren an:

mangelnde Standardisierung der Testextrakte,
Diskrepanz zwischen mastzellfixiertem IgE und Serum-IgE,
verschiedene Antikörpertiter zu verschiedenen Zeiten,
nicht-immunologische Aktivität des Hausstaubextraktes (KOERS und BERRENS),
nicht IgE-, sondern IgG_4-Antikörper sind für die Symptomatik verantwortlich.

Der letztere Gesichtspunkt hat seit einigen Jahren vermehrt Beachtung gefunden, nachdem gesichert werden konnte, daß auch IgG-Subklassen allergische Symptome vom Soforttyp auslösen können (BRUYNZEEL und BERRENS, CLAYTON et al., ETIEVANT et al., SONAK). Allerdings erscheint dieser Mechanismus eher bei Insektengift- und Tierhaarallergien vorzukommen als bei solchen gegen Hausstaubmilben. Trotz dieser Einschränkung ist der RAST ein brauchbares Hilfsmittel in Zweifelsfällen sowie dann, wenn wegen Kontraindikationen oder bei mangelnder Kooperation (Kleinkinder) keine in vitro-Tests durchgeführt werden können (BARTMANN und FOOKE).

Bei 20-40% der Patienten treten verzögerte Reaktionen im Anschluß an eine starke Sofortreaktion auf mit deutlicher Abhängigkeit von der Allergendosis (AGARWAL und ZETTERSTRÖM, BAUR). Ein kleiner Teil der inhalativen Allergien zeigt sich aber durch eine ausschließliche Symptomatik vom Spättyp ohne Sofortreaktion (WÜTHRICH und ARRENBRECHT). In solchen Fällen kann mittels des RAST diagnostisch zwischen IgE-bedingten Allergien mit unterdrückter Sofortreaktion (z. B. durch Antihistaminika) und einer zellulären Sensibilisierung unter-

schieden werden. Dies ist hinsichtlich der Therapie wichtig, da nur IgE-vermittelte Reaktionen einer Desensibilisierung zugänglich sind.

Bei allen in vivo-Tests können prinzipiell die gleichen allergischen Zwischenfälle auftreten wie bei der Desensibilisierungsbehandlung, wenn auch viel seltener und meist auch in geringerer Stärke. Deshalb müssen auch bei der Testung die Voraussetzungen für die Notfallbehandlung anaphylaktischer Zwischenfälle gegeben sein.

7. THERAPIE

7.1. Allgemeine Gesichtspunkte

Die therapeutischen Möglichkeiten bei inhalativen Allergien sind einerseits symptomatischer und andererseits kausaler Art.

Mit Hilfe der symptomatischen Therapie versucht man die aktuellen Beschwerden durch geeignete Pharmaka zu lindern oder zu unterdrücken. Die wesentlichen Präparategruppen sind Antihistaminika, Mastzellstabilisatoren, Beta-Sympathikomimetika, Vasokonstriktoren, Glukokortikoide u. a. m..

Die kausale Therapie zielt darauf ab, einen oder mehrere ätiologische Faktoren zu beseitigen und dadurch eine dauerhafte Heilung zu erzielen. Zur Zeit stehen hierfür zwei Möglichkeiten zu Gebote:

1. die Allergenkarenz (Expositionsprophylaxe) und
2. die spezifische Desensibilisierung.

Die vollständige Vermeidung des Kontaktes mit ubiquitären Allergenen wie z. B. Hausstaub oder auch vielen Pollen ist praktisch nicht erreichbar. Doch sollte eine möglichst weitgehende Reduzierung der Allergenmenge angestrebt werden, um einerseits die aktuellen Symptome zu verringern und andererseits eine fortschreitende Verstärkung der Sensibilisierung zu unterbrechen oder sogar deren allmähliche Abschwächung zu erreichen.

Im Fall der Hausstauballergie sollte dabei möglichst eine allgemeine Reduzierung der Staubmenge angestrebt werden. Noch wichtiger ist es jedoch, die Erkenntnisse über die Biologie und Ökologie der Hausstaubmilben als Hauptallergene zu einer gezielten Verringerung dieser Organismen zu nutzen. PETRI et al. und STAMMBERGER haben neben anderen Autoren umfassende Kataloge über derartige Maßnahmen erstellt. Eine vollständige Befolgung dieser Ratschläge erfordert aber

einen enormen Aufwand an Zeit und Kosten, verbunden mit einer erheblichen Einschränkung in der Behaglichkeit der Wohnverhältnisse, so daß nur wenige besonders stark motivierte Patienten dazu bereit sind. Nach van BRONSWIJK (1984) sind die bisher bekannten Resultate von sogenannten Staubsanierungsmaßnahmen nicht überzeugend, was zu einen Teil an der Unzulänglichkeit der Maßnahmen selbst, zum anderen aber auch an der Methodik der Auswertung zu liegen scheint. Um die Bereitschaft der Patienten zur Mitarbeit nicht zu überfordern, beschränkt man sich deshalb meist auf eine kurze Liste der wichtigsten Maßnahmen, wie sie z. B. im Hauptteil dieser Arbeit aufgeführt ist.

7.2. Spezifische Desensibilisierung

Beobachtungen, daß durch kleine Allergengaben allergische Symptome zumindest weitgehend reduziert werden können, gab es schon zu Anfang dieses Jahrhunderts. DUNBAR und später NOON arbeiteten als erste eine brauchbare Methodik heraus. Der ursprünglich für diese Behandlung verwendete Ausdruck "Desensibilisierung" wird heute in der Literatur meistens durch "Hyposensibilisierung" ersetzt. Eine bessere begriffliche Präzisierung ist in dieser sprachlich fragwürdigen Hybridbildung aber nicht erkennbar, da nur ein lateinisches Präfix gegen ein gleichbedeutendes griechisches ausgetauscht wurde.

Die spezifische Desensibilisierung hat sich als wirksame Behandlungsmethode durchsetzen können, obwohl ihre theoretischen Grundlagen noch immer nicht geklärt sind. Nach NOLTE werden heute folgende Wirkmechanismen diskutiert:

Bildung blockierender IgG-Antikörper
Bildung anti-idiotypischer Antikörper
Induktion immunologischer Toleranz der IgE-bildenden B-Zellen
Stimulation von IgE-Suppressor-T-Zellen
Inhibition von IgE-Helfer-T-Zellen ("Dumping")
Allmähliches Aussterben von IgE-Gedächtniszellen
Umwandlung von IgE-Helfer-T-Zellen in Killerzellen
Zusätzliche Beeinflussung der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen

Tab. 4: Hypothesen über den Immunmechanismus der spezifischen Desensibilisierung (nach NOLTE).

Der letzte bei NOLTE erwähnte Punkt ist zwar nicht spezifisch immunologischer Art, wird aber durch spezifische Mechanismen, unter anderem vermehrte IgE-Bindung an Mastzellen, beeinflußt (MALLING et al.).

Durch chemische Behandlung, unter anderem mit Formaldehyd oder Glutaraldehyd können native Allergene in Allergoide umgewandet werden. Sie verlieren dadurch ihre krankheitsauslösenden Eigenschaften; nach BERRENS (1976) werden auch die atopenen Eigenschaften beseitigt. Enzymatische Funktionen werden ebenfalls fast vollständig aufgehoben (MAASCH et al.). Die Allergoide behalten jedoch ihre immunogenen Eigenschaften und werden deshalb zunehmend zur Desensibilisierungsbehandlung verwendet. Nach BAUMGARTEN et al. sollen sie bei der Gräserpollinose den nativen Allergenen therapeutisch überlegen sein. Es ist allerdings nicht erwiesen, ob dem häufig als Parameter für die Immunogenität verwendeten Anstieg von spezifischen IgG-Antikörpern (blockierende Ak nach YUNGINGER und GLEICH) die für die klinische Besserung entscheidende Bedeutung zukommt. Nach KERSTEN (1981) korreliert keiner der gemessenen in vitro-Parameter zuverlässig mit dem klinischen Behandlungserfolg.

Vor allem WORTMANN mißt der vermehrten Bildung sekretorischer IgA-Antikörper eine entscheidende Bedeutung für die Desensibilisierung bei. Dadurch würden die eindringenden Allergene auf den Schleimhäuten

durch IgA abgefangen (Immunexklusion). Er erklärt damit auch die Erfolge bei der oralen Desensibilisierung von Kindern. Bei Erwachsenen hat sich diese Therapie bis jetzt nicht bewährt. Es ist noch nicht klar, ob dies nur auf unterschiedlichen Resorptionsverhältnissen beruht, da auch bei Erwachsenen die Resorption immunologisch aktiver Makromoleküle aus dem Intestinum nachgewiesen wurde (SEIFERT).

Die Änderungen im Serumspiegel bei den verschiedenen Antikörper-Klassen infolge der Desensibilisierung scheinen bei Atopikern anders zu verlaufen als bei einem nicht-selektierten Kollektiv. Möglicherweise ist auch dies ein Teil der für Atopiker charakteristischen Immunregulationsstörung (STAUD et al.).

Zur Desensibilisierung werden industriell angefertigte Allergenextrakte verwendet, die Hersteller von Testextrakten bieten zu jedem testbaren Allergen in der Regel auch Behandlungsextrakte an. Die Desensibilisierungsbehandlung hat sich aber nur bei einem Teil der Allergene bewährt, insbesondere bei Pollen, Hausstaubmilben, mit Einschränkungen auch Schimmelpilzen und Insektengiften, weniger bei Tierepithelien. Zur parenteralen Desensibilisierung werden nur noch selten wäßrige Lösungen verwendet. Es hat sich vielmehr gezeigt, daß die Adsorption der Allergene an Trägermoleküle wie Aluminiumhydroxid (FUCHS und STRAUSS, LICHTENSTEIN et al.) oder in neuerer Zeit auch Tyrosin (MARQUES und AVILA, FOUCARD und JOHANSSON, GADDIE et al., WARNER et al., v. MAYENBURG et al., DEICHMANN und SCHREYER, CHOOVORAVECH et al.) Vorteile bietet. Diese sogenannten Semi-Depot-Extrakte setzen die Allergene protrahiert frei und vermindern damit die Gefahr von Nebenwirkungen. Außerdem wird die Zahl der notwendigen Injektionen verringert. Zusätzlich hat die Trägersubstanz Adjuvanscharakter und verstärkt damit die Immunogenität.

Die Standardisierung der Allergenextrakte erfolgte zunächst nach physikalisch-chemischen Prinzipien. Gebräuchlich sind die Noon-Einheit (NE), definiert als wäßriger Extrakt aus 1 µg Allergen, und die Proteinstickstoffeinheit (PNU), entsprechend 0,6 NE. Seltener wird die Gewichts-Volumen-Einheit als Verhältnis des Allergengewichtes zum Volumen der Extraktionsflüssigkeit angegeben.

Die Allergenität einer Substanz hängt allerdings nicht von ihrer Masse ab, sondern von der Anzahl der allergenen Determinanten pro Molekül. Deshalb sind die genannten Standardisierungen unbefriedigend, insbesondere beim Vergleich verschiedener Allergene und bei ihrer Mischung zu individuellen Behandlungslösungen. Daher setzte sich in den letzten Jahren zunehmend die biologische Standardisierung durch (VOORHORST, BRIGHTON et al.). Hierbei werden Allergenextrakte, die zuvor durch immunochemische Methoden möglichst genau standardisiert wurden, so eingestellt, daß sie bei einem definierten allergischen Patientengut im Hauttest durchschnittlich eine Quaddel von bestimmter Größe hervorrufen. Durch die immunochemische Standardisierung wird auch erreicht, daß ein bestimmter Extrakt möglichst alle für ein einzelnes Allergen wichtigen Determinanten enthält.

7.3. Desensibilisierung bei Hausstaub-(milben-)-Allergikern

Die meisten Erfahrungen mit der Desensibilisierungsbehandlung auf dem Gebiet der inhalativen Allergien liegen bei der Gruppe der Pollinose-Patienten vor. Die therapeutischen Erfolge können inzwischen als gesichert angesehen werden (JOHNSTONE und DUTTON, RUPPERT 1985). Nach RUPPERT (1985) fand sich bei 23 Autoren eine durchschnittliche wesentliche Besserung oder Beschwerdefreiheit von 77,3% (60-94%) der Behandelten. Bei der Gruppe der Hausstaub- und Hausstaubmilbenallergiker streuen die Erfolgsquoten in der älteren Literatur stärker und sind insgesamt niedriger. Neuere Arbeiten ergeben jedoch ein positives Bild: sechs von SCHULTZE-WERNINGHAUS und MAIER-SYDOW ausgewertete Doppelblindstudien ergeben eine durchschnittliche Erfolgsquote von 76% bei Allergenverabreichung gegenüber 36% bei Placebo. Allerdings wurden dabei zwei Doppelblindstudien von FORGACS und SWAN und von GADDIE et al. außer acht gelassen, die keinen signifikanten Unterschied zwischen Allergenen und Placebo erbrachten. KERSTEN fand 1981 bei perennialen Einzelallergenen anhand vorwiegend subjektiver Parameter eine Erfolgsquote von 76,5% bei 36 Patienten, FISCHÖDER et al. gaben 66,7% (einschließlich Teilerfolgen) bei 63 Patienten an. STAMMBERGER fand bei 25 Patienten mit Hausstaubmilbenallergie (D. pt.) einen 100-prozentigen Behandlungserfolg nach nur etwa einem Jahr durchschnittlicher Behandlungsdauer. Innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 16 Monaten kam es jedoch zu 5 Rezidiven, entsprechend 20%.

Voraussetzung für den Behandlungserfolg ist eine einwandfreie Indikationsstellung. Die folgende Tabelle faßt die Bedingungen zur Einleitung der Desensibilisierung zusammen:

1. Nachweis einer aktuellen Sensibilisierung vom Soforttyp
2. Unmöglichkeit der Allergenkarenz
3. Abwägung zwischen Schwere des Krankheitsbildes und Aufwand und Risiko der Behandlung
4. Lebensalter zu Beginn der Behandlung möglichst nicht höher als 45 Jahre
5. Beschwerdedauer möglichst nicht länger als 8 Jahre

Tab. 5: Indikationen zur Desensibilisierungsbehandlung in Anlehnung an RUPPERT (1985).

Als wichtigste Kontraindikationen gelten:

1. Schwangerschaft in der Behandlungsphase der Dosissteigerung
2. Aktive Tuberkulose, vor allem tuberkulo-allergische Augenerkrankungen
3. Stärkere entzündliche Prozesse an den Reaktionsorganen
4. Chronische Erkrankungen der inneren Organe, z. B. Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, Thyreotoxikose, maligne Neoplasien, kardiale und pulmonale Insuffizienz
5. Zerebrale Krampfleiden (relative Kontraindikation)
6. Mangelnde Mitarbeit des Patienten, insbesondere Nichteinhaltung der Behandlungsintervalle und der vorgeschriebenen Vorsichtsnahmen

Tab. 6: Die wichtigsten Kontraindikationen der Desensibilisierungsbehandlung in Anlehnung an RUPPERT (1985).

Weitere relative Kontraindikationen sind unvermeidliche körperliche Belastungen unmittelbar vor und bis zu 24 Stunden nach der Injektion. Interkurrente Infekte und unaufschiebbare sonstige immuntherapeutische Maßnahmen können eine Behandlungsunterbrechung erforderlich machen, bei Impfungen z. B. je etwa zwei Wochen vor- und nachher.

Die Injektionsbehandlung Erwachsener mit Semi-Depotpräparaten erfolgt in ein- bis zweiwöchigen Abständen bis zum Erreichen der individuellen Höchstdosis. Anschließend wird diese Dosis in etwa vierwöchigen Abständen weiterinjiziert. Um einen dauerhaften Erfolg zu erreichen, wird bei Aluminiumhydroxid-adsorbierten Präparaten eine dreijährige, bei Tyrosinadsorbaten eine etwa zweijährige Gesamtbehandlungsdauer angestrebt (JOHNSTONE und DUTTON, NORMAN und LICHTENSTEIN, CZARNETZKI, N.).

Die Injektionen erfolgen streng subcutan etwa 10 cm oberhalb des Olecranon. Bei $Al(OH)_3$-adsorbierten Präparaten beginnt die Behandlung mit einer Dosis von 20 PNU oder niedriger je nach Sensibilisierungsgrad. In annähernd geometrischer Progression wird nach durchschnittlich 12-14 Schritten die individuelle Höchstdosis erreicht, die bei maximal 10000 PNU liegt. Bei dem tyrosinadsorbierten Präparat Tyrivac erfolgt die Steigerung in sechs Stufen (4-10-25-60-150-400 NE). Inzwischen wurde die anfänglich starre Konfektionierung in Fertigspritzen zugunsten einer individuellen Dosierbarkeit aufgegeben.

Bei der Behandlung muß mit einer Reihe von Nebenwirkungen gerechnet werden, die wichtigsten sind:

1. Allergische Sofortreaktionen vom anaphylaktischen Typ von einer milden Lokalreaktion bis zu generalisierter Urtikaria, Asthma bronchiale und anaphylaktischem Schock.
2. Verzögerte und Spätreaktionen mit flächenhaften Infiltraten an der Einstichstelle, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gliederschmerzen, Temperaturerhöhung.

Die verzögerten Nebenwirkungen sind im allgemeinen nicht bedrohlich, weisen jedoch darauf hin, daß die Dosis zu rasch gesteigert oder die individuelle Höchstdosis überschritten worden ist. Die anaphylaktischen Reaktionen treten fast immer wenige Minuten nach der Injektion auf. Deshalb muß nach jeder Injektion die Möglichkeit zur Nachbeobachtung für mindestens 30 Minuten gegeben sein. Jeder

die Desensibilisierung durchführende Arzt muß in der Lage sein, die Erstbehandlung von anaphylaktischen Zwischenfällen bis zum Eintreffen eines Notarztes durchzuführen.

II. HAUPTTEIL

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der in den Jahren 1980 bis 1984 in einer hautärztlich-allergologischen Praxis durchgeführten Desensibilisierungsbehandlungen bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Hausstaub und Hausstaubmilben erfaßt und statistisch ausgewertet.

1. METHODEN

1.1. Auswahl der Patienten

Patienten, die sich wegen Coniunctivitis, Rhinitis und Asthma bronchiale vorstellten und bei denen anamnestisch der Verdacht auf eine Überempfindlichkeit gegen Hausstaub oder Hausstaubmilben bestand, wurden mit den infrage stehenden Allergenextrakten getestet. Die spezifische Desensibilisierungsbehandlung wurde nach Abwägung von Anamnese, Testergebnissen und beim Patienten liegenden Besonderheiten eingeleitet. Dabei wurden in Einzelfällen auch Personen, die länger als acht Jahre erkrankt oder älter als 45 Jahre waren, behandelt.

1.2. Diagnostik

Die Hauttestung erfolgte zunächst als modifizierter Pricktest mit Extrakten der Fa. Basotherm, Biberach/Riss, die mit 0,4% Phenol konserviert sind. Es handelte sich um Extrakte aus Hausstaub, Dermatophagoides pteronyssinus und Dermatophagoides farinae. Bei negativem oder schwachem Ausfall des Pricktestes wurde zusätzlich der Intrakutantest durchgeführt. Die Auswertung der Hautteste erfolgte nach RUPPERT (1974) und GRONEMEYER. Bei Diskrepanzen zwischen Hauttest und Anamnese wurden zusätzlich die Ergebnisse des RAST und/oder eines nasalen Provokationstestes berücksichtigt.

1.3. Staubsanierung

Alle Patienten, bei denen eine Hyposensibilisierung durchgeführt wurde, erhielten ein Merkblatt mit folgender Anleitung zur Staubsanierung:

1. Federbettzeug soll durch synthetisches Bettzeug (Kunstfasermaterial, Schaumstoff) ersetzt werden.
2. Roßhaarmatratze ersetzen durch Schaumstoffmatratze, Federkernmatratze in Plastikmaterial luftdicht einhüllen.
3. Die Bettücher sollten jede Woche gewaschen werden.
4. Bettzeug und Matratzen oft an die Sonne legen und gut auslüften lassen.
5. Staubfänger aus dem Schlafzimmer entfernen (Bettvorlagen, Polstermöbel, Wandbehänge, schwere Vorhänge usw.).
6. Woll- und Fellteppiche durch synthetische Teppiche ersetzen.
7. Gardinen aus pflegeleichtem Material; mit dem Staubsauger reinigen und häufig waschen.
8. Staub immer feucht aufwischen. Teppichböden feucht shampoonieren. Möglichst oft staubsaugen. Bei Neueinrichtung keine Teppichböden anschaffen.
9. Schlafzimmer von Haustieren freihalten. Möglichst keine Haustiere halten.

1.4. Desensibilisierung

Allen Patienten, die älter als acht Jahre waren, wurde zunächst eine Behandlung mit einem $Al(OH)_3$-adsorbierten Semi-Depotpräparat (Depot-Pangramin der Fa. Basotherm, Biberach/Riss) vorgeschlagen. Patienten, die vor dem damit verbundenen Aufwand zurückschreckten, zu einer Behandlung aber prinzipiell bereit waren, erhielten das tyrosinadsorbierte Präparat Tyrivac der Fa. Bencard (Beecham-Wülfing, Neuss), vorausgesetzt, eine Sensibilisierung gegen Dermatophagoides pteronyssinus stand im Vordergrund.

2. AUSWERTUNG

Auf der Grundlage von Lieferlisten der Firmen Basotherm und Bencard wurden alle Patienten, bei denen in der Zeit vom 1.9.1980 - 31.12.1983 eine Desensibilisierungsbehandlung wegen Überempfindlichkeit gegen Hausstaub bzw. Hausstaubmilben eingeleitet worden war, erfaßt. Patienten, bei denen in den Lieferlisten keine Bestellung von Lösungen zur Fortsetzung der Behandlung vermerkt war, wurden nicht berücksichtigt, da in diesen Fällen die Behandlungsdauer weniger als ein halbes Jahr war. An alle anderen Patienten wurde der folgende Fragebogen verschickt:

F R A G E B O G E N

für Patienten mit Allergie gegen Hausstaub und Hausstaubmilben

Zutreffendes bitte ankreuzen ⊗

1. Wer hat Ihnen die Spritzen verabreicht? Dr.....

2. Wie lange wurden Sie gespritzt?

... Monate ... Jahre letzte Spritze am .....

3. Dauert die Behandlung noch an? ○

Oder ist sie abgeschlossen? ○

4. Wurde die Behandlung zwischendurch einmal länger als zwei Monate unterbrochen?

ja ○ nein ○

5. Hatten Sie vor der Behandlung

6. Sind diese Beschwerden jetzt

	Schnupfen	Augenjucken	Husten oder Luftnot
	○	○	○
verschwunden	○	○	○
besser	○	○	○
gleichgeblieben	○	○	○
schlimmer	○	○	○

7. Nahmen Sie vor der Spritzenbehandlung gegen diese Beschwerden Medikamente?

ja ○ nein ○

8. Falls ja, bitte angeben, welche Medikamente und wieviel am Tag.

1..... 3.....

2..... 4.....

9. Wenn Sie jetzt noch Medikamente nehmen, geben Sie bitte die Menge an, die Sie zur Zeit durchschnittlich am Tag brauchen.

1..... 3.....

2..... 4.....

10. Haben Sie Maßnahmen getroffen, damit Ihre Wohnung möglichst staubfrei bleibt?

ja ○ nein ○

Abb.3: Fragebogen für die 1980-1984 wegen Allergie gegen Hausstaub und Hausstaubmilben behandelten Patienten (verkleinert)

Von 81 versandten Fragebögen kamen 70 zurück (= 87,5%). Davon konnten 65 ausgewertet werden, 5 wurden nicht berücksichtigt, da die Therapiedauer weniger als ein halbes Jahr betrug. Bei den 11 übrigen Fragebögen war einer nicht zustellbar. 10 Patienten antworteten nicht.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung einer Mehrfeldertafel nach dem Chi-Quadrat-Test nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Bestehen Unterschiede im Erfolg der Desensibilisierungsbehandlung bei den Altersgruppen 10-20 Jahre, 21-30 Jahre, 31-45 Jahre und älter als 45 Jahre?
2. Bestehen Geschlechtsunterschiede im Behandlungserfolg?
3. Hat die Dauer der Behandlung Auswirkungen auf den Erfolg?
4. Bestehen Erfolgsunterschiede zwischen der Behandlung mit einer an $Al(OH)_3$-adsorbierten Semi-Depot-Lösung und einer tyrosinadsorbierten Allergenlösung?
5. Wirkt sich die Erkrankungsdauer vor Beginn der Desensibilisierung auf den Behandlungserfolg aus?
6. Wirkt sich der Grad der klinischen Symptomatik auf den Behandlungserfolg aus?
7. Wirkt es sich auf den Erfolg der Behandlung aus, wenn diese nicht durch den Allergologen, sondern durch den Hausarzt durchgeführt wird?
8. Wirkt sich eine zusätzliche Staubsanierung auf den Behandlungserfolg aus?
9. Werden nach der Desensibilisierungsbehandlung mehr oder weniger Medikamente eingenommen als vorher?

3. ERGEBNISSE

Bei den Patienten mit auswertbaren Fragebögen sind die bei der Therapie berücksichtigten Sensibilisierungen folgendermaßen verteilt:

	Personen
Gesamtkollektiv	65
Sensibilisierung gegen Hausstaub	2
Milbe I (D. f.)	3
Milbe II (D. pt.) (davon 20 Fälle mit Tyrivac behandelt)	35
Milbe I + II	23
Hausstaub + Milbe I	1
Hausstaub + Milbe II	1

Tab. 7: Gesamtkollektiv aufgeschlüsselt nach bei der Behandlung berücksichtigten Sensibilisierungen.

Die Besserungsrate insgesamt beträgt 85% der behandelten Fälle. Geschlechtsunterschiede sind offensichtlich nicht vorhanden. Bei der statistischen Analyse der Aufschlüsselung nach Altersgruppen ergab sich keine Signifikanz.

		frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
Gesamtkollektiv	65	55	10	85
Männer	30	25	5	83
Frauen	35	30	5	86
bis 20 Jahre	31	26	5	84
bis 30 Jahre	15	12	3	80
bis 45 Jahre	15	13	2	87
über 45 Jahre	4	4	0	100

Tab. 8: Behandlungserfolg im Gesamtkollektiv und bei Aufschlüsselung nach Geschlecht und Altersklassen.

$X^2 = 5,13$ $p > 0,05$ bezüglich Altersklassen

$X^2 < 0,01$ $p >> 0,05$ bezüglich Geschlechtsunterschied.

In Tab. 9 ist der Desensibilisierungserfolg in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer aufgeschlüsselt.

Behandlungs-dauer		Anzahl der Fälle	frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
0-1 Jahr	D	3	2	1	67
	T	7	6	1	86
	Zus.	10	8	2	80
1-2 Jahre	D	9	8	1	89
	T	12	10	2	83
	Zus.	21	18	3	86
2-3 Jahre	D	28	23	5	82
	T	1	1	0	100
	Zus.	29	24	5	83
über 3 Jahre	D	5	5	0	100
	T	-	-	-	-
	Zus.	5	5	0	100

Tab. 9: Desensibilisierungserfolg in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer. D = Depot-Pangramin, T = Tyrivac.

$X^2 = 1{,}17$ $\quad p >> 0{,}05$.

Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den verschiedenen Behandlungszeiträumen.

Zwischen den beiden Therapieformen mit Depot-Pangramin und Tyrivac läßt sich kein Unterschied im Behandlungserfolg feststellen. Die Besserungsquoten unterscheiden sich nur um Bruchteile eines Prozentpunktes, sind also praktisch identisch.

		frei/ besser	gleich schlechter	gebessert %
Gesamtkollektiv	65	55	10	85
Tyrivac	20	17	3	85,0
Depot-Pangramin	45	38	7	84,4

Tab. 10: Desensibilisierungserfolg in Abhängigkeit von der verwendeten Behandlungslösung.

Unterschiede im Behandlungserfolg bei Patienten mit verschieden langer Erkrankungsdauer lassen sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten.

Erkrankungs-dauer	Anzahl der Fälle	frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
0-2 Jahre	23	20	3	87
2-5 Jahre	20	18	2	90
5-10 Jahre	15	12	3	80
über 10 Jahre	7	5	2	71

Tab. 11: Desensibilisierungserfolg in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer.

$X^2 = 1,72$ $p >> 0,05$.

Die Ausprägung des klinischen Krankheitsbildes wirkt sich nicht auf den Behandlungserfolg aus.

		frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
Gesamtkollektiv	65	55	10	85
Rhinitis und/ oder Coniunctivitis	19	15	4	79
Asthma	6	5	1	83
Asthma mit Rhinitis und/ oder Coniunctivitis	40	35	5	88

Tab. 12.: Einfluß des klinischen Beschwerdebildes auf den Behandlungserfolg.
$X^2 = 0,73$ $p > 0,05$.

Von den 55 Patienten der Gruppe frei/besser gaben 5 an, alle Beschwerden seien verschwunden. Bei 4 Patienten war das Asthma verschwunden, die übrigen Symptome besser. Bei weiteren vier Patienten war das Asthma besser, die übrigen Symptome z. T. verschwunden. 4 Patienten ohne Asthma gaben Verschwinden des Augenjuckens bei Besserung des Schnupfens an. Die übrigen 43 Patienten gaben nur Besserung der Beschwerden an.

4 der 65 Patienten wurden mit einer Lösung behandelt, die ganz oder teilweise aus Hausstaubextrakt bestand, die übrigen 61 erhielten reine Milbenextrakte. Diese vier Patienten befinden sich alle in der Gruppe frei/besser. Eine statistische Behandlung ist angesichts des kleinen Stichprobenumfanges unergiebig.

Kein Unterschied im Behandlungserfolg ist ersichtlich, wenn der Hausarzt an Stelle des Allergologen die Therapie durchführt.

		frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
Gesamtkollektiv	65	55	10	85
Behandlung beim Allergologen	44	37	7	85
Behandlung beim Hausarzt	21	18	3	86

Tab. 13: Erfolg der Desensibilisierungsbehandlung in Abhängigkeit vom behandelnden Arzt.

$X^2 = 0,04$ $p >> 0,05$.

Auffällig ist, daß auch die Durchführung der empfohlenen Maßnahmen zur häuslichen Staubsanierung ohne Einfluß auf den Erfolg der Desensibilisierungsbehandlung bleibt. Dabei wurde die Staubsanierung nur von 36 der 65 Patienten (= 55%) durchgeführt.

			frei/ besser	gleich/ schlechter	gebessert %
Gesamtkollektiv		65	55	10	85
Staubsanierung	ja	36	30	6	83
	nein	29	25	4	86

Tab. 14: Erfolg der Desensibilisierungsbehandlung in Abhängigkeit von zusätzlichen Maßnahmen zur Staubsanierung.

$X^2 = 0,01$ $p >> 0,05$.

Von den 65 Patienten des Gesamtkollektivs nahmen 38 nie antiallergische Medikamente ein. Von den restlichen 27 Patienten nahmen 22 nach der Desensibilisierung weniger Medikamente ein als vorher. Dies sind 81% derjenigen, die überhaupt Medikamente einnahmen. In diesem Teilkollektiv entspricht also die Verminderung des Medikamentenverbrauchs in etwa der Besserung der Beschwerden.

III. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse der Desensibilisierungsbehandlung bei Patienten mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenallergie dargestellt, die in den Jahren 1980 bis 1984 in der Praxis eines niedergelassenen Allergologen erzielt wurden. Das methodische Vorgehen lehnt sich bewußt an eine entsprechende Arbeit von FRANK mit Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen an, um einen Vergleich zwischen den Ergebnissen einer Klinik und einer Praxis zu ermöglichen.

Die wichtigsten methodischen Fehlerquellen sollen im folgenden diskutiert werden.

1. Die bekannten methodischen Nachteile einer retrospektiven offenen Studie ohne Kontrollgruppen sind wohl nicht zu umgehen. Denn in der Praxis eines niedergelassenen Arztes sind prospektive Doppelblindstudien aus rechtlichen und kassenwirtschaftlichen Gründen im Gegensatz zu einer Klinik mit Forschungsauftrag kaum durchführbar.
2. Die Fragebögen wurden an alle 81 parenteral mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenextrakten behandelten Patienten verschickt, bei denen eine Behandlungsdauer von mehr als einem halben Jahr anzunehmen war. Bei fünf Patienten stellte sich diese Annahme als falsch heraus, es verblieben somit 76 Patienten, von denen 65 (= 86%) antworteten. Die übrigen 14% nicht-kooperativen Patienten können die Untersuchungsergebnisse in der einen oder anderen Richtung beeinflußt haben. Es ergeben sich folgende Schwankungsbreiten: Auf der Basis der 65 ausgewerteten Fragebögen ergibt sich eine Besserungsquote von 85%. Wenn angenommen wird, daß alle Nicht-Antworter in die Gruppe ohne Besserung der Symptome fallen, ergibt sich eine untere Grenze der Besserungsquote von 72%. Bei der gegenteiligen Annahme, daß diese Patienten alle in die Gruppe mit Besserung der Symptome fallen, ergibt sich eine obere Grenze der Besserungsquote von 87%.

3. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Feststellung objektiver Krankheitsverläufe im Zusammenhang mit einer bestimmten Therapie. Als Parameter des Verlaufs wurden subjektive Bewertungen der klinischen Symptomatik herangezogen. Dies ist einerseits unumgänglich, da die hier diskutierten Krankheitsbilder im wesentlichen durch ihre klinische Symptomatik definiert sind. Bislang scheint auch kein Laborparameter zuverlässig mit dem Verlauf einer inhalativen Allergie zu korrelieren (KERSTEN 1981). Andererseits sind subjektive Angaben mit einer Reihe von Unzulänglichkeiten behaftet. Zunächst neigen verschiedene Personen bekanntlich zu unterschiedlicher Bewertung von Verläufen, die einem Dritten etwa gleich erscheinen. Dann muß der Symptomenraster relativ grob gestaltet werden, um eine klare statistische Aussage zu ermöglichen. Dies führt dazu, daß in der Gruppe "frei/besser" möglicherweise nur leichte Besserungen gleich bewertet werden wie völlige Beschwerdefreiheit. Letztere wurde nur von fünf Patienten angegeben, zuzüglich weiterer acht, bei denen ein Teil der Symptome beseitigt war. Bei der vorliegenden Arbeit kommt schließlich hinzu, daß der Arzt, der die Diagnostik, die Verordnungen und meistens auch die Behandlung durchführte, mit dem Fragesteller identisch war. Dies konnte zu einer zusätzlichen Befangenheit des Patienten führen. Es ist nicht auszuschließen, daß die mit 85% errechnete Gesamtbesserungsquote, die zwar nicht signifikant, aber tendenziell höher ist als die in der Dissertation von FRANK, z.T. durch derartige psychologische Faktoren beeinflußt worden ist.

Die gefundene Gesamtbesserungsquote entspricht den Ergebnissen von verschiedenen Doppelblindstudien, die in der oben zitierten Übersicht von SCHULTZE-WERNINGHAUS und MAIER-SYDOW aufgeführt sind. Desweiteren ist eine Anzahl nicht kontrollierter Studien mit ähnlichen Ergebnissen bekannt (CHOOVORAVECH et al., CZARNETZKI, N., DEICHMANN und SCHREYER, FISCHÖDER et.al., KERSTEN 1981, STAMMBERGER). Die dargestellten Fehlerquellen scheinen sich also auf das Gesamtergebnis nicht wesentlich ausgewirkt zu haben.

Ein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den beiden Geschlechtern ist nicht erkennbar. Dies deckt sich mit den Angaben von

FRANK und den im vorigen Absatz zitierten Autoren, soweit sie auf diese Fragestellung eingegangen sind.

Altersunterschiede scheinen sich auf die Behandlung nicht auszuwirken. Alle vier Patienten über 45 Jahre gaben Besserung oder Beschwerdefreiheit an. Die kleine Zahl läßt aber keinen fundierten Vergleich mit entgegengesetzten Ergebnissen anderer Autoren zu (FUCHS, E., KERSTEN 1981). FRANK fand eine tendenzielle, nicht signifikante Verschlechterung des Behandlungserfolges mit zunehmendem Alter.

Ebenfalls im Gegensatz zu den meisten anderen Autoren steht die Tatsache, daß bereits im ersten Behandlungsjahr ein dem Gesamtkollektiv entsprechender Behandlungserfolg erzielt wurde. Dies liegt sicher nicht am zu geringen Stichprobenumfang: Das vorhandene Zahlenmaterial ließe durchaus eine Signifikanzberechnung zu, wenn im ersten Behandlungsjahr z. B. nur bei der Hälfte der Patienten eine Besserung eingetreten wäre. Es fällt vielmehr auf, daß von den zehn Patienten, die nur ein Jahr lang behandelt wurden, 70% mit Tyrivac behandelt wurden gegenüber 31% im Gesamtkollektiv. Dies läßt vermuten, daß mit Tyrivac ein rascherer Behandlungserfolg erzielt wird als mit einer $Al(OH)_3$-adsorbierten Semi-Depot-Lösung. Dafür sprechen auch Untersuchungen anderer Autoren (CZARNETZKI, N., DEICHMANN und SCHREYER, MARQUES und AVILA). Dieser anfängliche Vorteil scheint sich mit der Dauer des Behandlungszeitraumes wieder zu verlieren. Im Gesamtkollektiv ergibt sich abschließend kein Unterschied zwischen den verschiedenen Behandlungsformen. Erwähnt werden sollte in diesem Zusammenhang, daß STAMMBERGER mit einer $Al(OH)_3$-adsorbierten Lösung nach durchschnittlich 11,4 Monaten einen 100%-igen Behandlungserfolg erzielte. In 20% der Fälle kam es jedoch wenige Monate nach Behandlungsende zu einem Rezidiv.

Obwohl kein signifikanter Erfolgsunterschied sich bei der Aufschlüsselung nach der Erkrankungsdauer ersehen läßt, fällt doch ein Trend zu schlechteren Ergebnissen mit zunehmenden Krankheitsjahren auf. Eine Reihe von anderen Untersuchern hat anhand eines größeren Datenmaterials eindeutig belegen können, daß die Behandlungsergebnis-

se bei einer Erkrankungsdauer von mehr als acht bis zehn Jahren deutlich schlechter werden (KERSTEN 1981, SCHULTZE-WERNINGHAUS und DOERRER, WERNER et al.).

Die Besserungsquoten sind etwa gleich, unabhängig, ob der obere oder der untere Teil des Respirationstraktes erkrankt war oder beide. Dies spricht dafür, daß die der spezifischen Desensibilisierung zugrundeliegenden Mechanismen unabhängig vom klinischen Manifestationsorgan sind.

Eine Klärung der Frage, ob Unterschiede im Behandlungserfolg bei verschiedener Zusammensetzung der Lösungen innerhalb der Hausstaub-/Hausstaubmilbengruppe bestehen, läßt sich aus dem vorliegenden Zahlenmaterial nicht ersehen. Auch FRANK hat bei einer Aufschlüsselung nach Behandlungslösungen keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Gliedert man aber die FRANK'schen Daten so, daß alle Patienten, die mit reinen Milbenextrakten behandelt wurden, allen anderen gegenübergestellt werden, deren Extrakte ganz oder teilweise aus Hausstaub hergestellt wurden, so ergibt sich bei letzterer Gruppe ein signifikant besserer Therapieerfolg (80% gegen 68%, $X^2 = 4{,}43$; $p < 0{,}05$). Diese Feststellung ist für die Diskussion über die Wirkungsweise der Desensibilisierung von großem Interesse und sollte durch umfangreichere Untersuchungen überprüft werden. Es ergibt sich hierdurch nämlich ein deutlicher Hinweis dafür, daß bei der Desensibilisierung nicht-immunologische Mechanismen in beträchtlichem Maße mitbeteiligt sind. Zunächst ist an den Atopen-Mechanismus im Sinne von BERRENS (vgl. I.4.) zu denken mit einem im einzelnen noch nicht voll geklärten Wirkungsmechanismus unter Beteiligung des Komplementsystems. Denkbar ist aber auch eine sonstige Beeinflussung von Mediatoren und Lymphokinen oder deren zellulären Produktionsorten. Für den Vorgang der Desensibilisierung scheint wie für den der Sensibilisierung ein ganz bestimmtes Zusammenwirken von unspezifischen und spezifisch-immunologischen Mechanismen erforderlich zu sein.

Dieser Frage sollte bei künftigen Untersuchungen weiter nachgegangen werden. Dabei wäre von besonderem Interesse, ob sich dieses unterschiedliche Ansprechen auf die verschiedenen Behandlungsextrakte auf alle Patienten mit Hausstaub-/Hausstaubmilbenallergie erstreckt

oder ob sich dahingehend Unterschiede ergeben, daß Personen, die im Test auf stark atopenhaltige Extrakte wie z. B. Hausstaub verstärkt ansprechen, die also Atopiker im Sinne von BERRENS sind, auch bei der Therapie besser auf hausstaubhaltige Extrakte reagieren als auf reine Milbenextrakte.

Die Hersteller von Behandlungslösungen zielen darauf ab, ihre Extrakte von unspezifischen "Irritantien" zu befreien und immunologisch reine Allergene anzubieten, um die Wirksamkeit der Behandlung zu verbessern. Es wird weiterer Beobachtung bedürfen, um zu klären, ob dieser Weg erfolgreich ist oder ob für einen optimalen Behandlungserfolg nicht doch immunologisch unspezifische Komponenten mit Adjuvans-Charakter in den Therapielösungen erforderlich sind.

Andererseits erscheint zumindest vorläufig die Vermutung zweifelhaft, daß eine allein mit Atopenen durchgeführte Behandlung, also eine immunologisch unspezifische Desensibilisierung erfolgreich sein könnte. Die von FRANK als Unterstützung dieser Hypothese berichtete Beobachtung von STAMMBERGER, daß bei Personen, die gegen Hausstaubmilben und Pollen allergisch waren, eine nur gegen die Milben gerichtete Behandlung auch die Überempfindlichkeit gegen Pollen herabsetzte, kann durchaus auch immunologisch interpretiert werden:

Das klinische Krankheitsbild manifestiert sich, sobald eine oder mehrere Noxen eine bestimmte Schwelle überschritten haben. Wird durch die erfolgreiche Herabsetzung der Hausstaubmilbensensibilisierung die Irritation der betroffenen Schleimhäute in summa reduziert, dann können die Einflüsse weiterer Noxen besser vom Organismus kompensiert werden. Daraus ergeben sich zwei Folgerungen:

1. Bei jedem Patienten mit Verdacht auf eine inhalative Allergie sollten diagnostisch alle häufigen Allergene ausgetestet werden, auch wenn zunächst anamnestisch nur eine einzelne Allergengruppe verdächtig ist.
2. Für die Therapie ist wichtig, daß möglichst alle Noxen ausgeschaltet werden, auch unspezifische Reizstoffe wie Tabakrauch und sonstige irritierenden Stäube, Aerosole und Gase, ebenso wie bakterielle Infekte der Respirationsschleimhäute.

Es scheint für den Behandlungserfolg unerheblich zu sein, ob die Behandlung durch einen Allergologen oder durch den Hausarzt durchgeführt wird. Die Mehrzahl der Hausärzte hat sich erfahrungsgemäß mit dem Procedere der Desensibilisierung hinreichend vertraut gemacht. In der Praxis hat sich ein enger Kontakt zwischen dem Allergologen und dem Hausarzt als vorteilhaft erwiesen, um individuell auftretende Probleme rasch beseitigen zu können.

Die angeratene Staubsanierung wurde nur von 55% der Patienten befolgt. Deren Therapieergebnisse unterscheiden sich nicht von denen der anderen Patienten. Auch FRANK kam wie andere Autoren zu ähnlichen Ergebnissen. Van BRONSWIJK (1984) hat sich, wie oben dargelegt, kritisch mit diesem Problem auseinandergesetzt. Es wäre sicher voreilig, den Wert der Staubsanierung insgesamt in Frage zu stellen. Andererseits erscheint es sinnlos, die Mitarbeit der Patienten mit Maximalforderungen auf die Probe zu stellen.

Mit dem oben zitierten Katalog von Anweisungen wurde versucht, einen für die Patienten akzeptablen Standard zu entwickeln. Da sowohl die unspezifische Belastung mit Irritantien als auch die spezifische Allergenstimulation klinische Symptome auslösen können, müssen beide Faktoren ausgeschaltet werden. Dies gelingt offensichtlich nur unzureichend, denn bei effektiver Ausschaltung der ursächlichen Faktoren sollte auch eine vollständige Symptomfreiheit zu erzielen sein.

In den letzten Jahren wurde ein Farbtest entwickelt, der milbenbedingte Allergenquellen erkennbar macht (BISCHOFF und SCHIRMACHER). Vielleicht ist es damit möglich, gezielter bei der Staubsanierung vorzugehen.

Da nur eine Minderheit der Patienten überhaupt antiallergische Medikamente einnahm, kann der Rückgang des Medikamentenverbrauches nicht in eine quantitative Beziehung zum Behandlungserfolg insgesamt gebracht werden. Die Tatsache, daß 81% derjenigen, die Medikamente einnahmen, nach der Desensibilisierung weniger Medikamente verbrauchten, stellt aber dennoch eine qualitative Bestätigung des Behandlungserfolges dar.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Von 1980 bis 1984 wurden in eigener hautärztlich-allergologischer Praxis 81 Patienten mit inhalativer Allergie gegen Hausstaub und Hausstaubmilben (Dermatophagoides pteronyssinus und farinae) desensibilisiert. In 65 Fällen konnten die Ergebnisse erfaßt und statistisch ausgewertet werden. Es ergaben sich folgende Feststellungen:

1. 85% der Patienten gaben Heilung oder Besserung an.
2. Geschlechts- und Altersunterschiede im Therapieerfolg sind nicht feststellbar.
3. Die Erfolgsquote ist bei ein-, zwei- und dreijähriger Behandlung etwa gleich. Ein Zusammenhang mit einem rascheren Wirkungseintritt bei Verwendung einer Tyrosin-adsorbierten Lösung gegenüber $Al(OH)_3$-Adsorbaten wird vermutet, ist statistisch aber nicht zu sichern.
4. Die Erkrankungsdauer wirkt sich tendenziell, aber nicht signifikant negativ auf den Therapieerfolg aus.
5. Die unterschiedliche klinische Ausprägung der Beschwerden wirkt sich nicht auf den Therapieerfolg aus.
6. Die Behandlung kann mit gleichem Erfolg beim Hausarzt wie beim Allergologen durchgeführt werden.
7. Die zusätzlich durchgeführte Staubsanierung erbringt keinen größeren Therapieerfolg.

Die Ergebnisse werden mit einer methodisch ähnlichen Arbeit mit Patienten aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen (FRANK) verglichen. Dabei stellt sich heraus, daß der Therapieerfolg mit hausstaubhaltigen Lösungen größer ist als mit reinen Milbenextrakten. Mögliche Ursachen und Konsequenzen werden unter Bezug auf die einleitend dargestellten allergologischen Grundlagen erörtert.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. AGARWAL, K., ZETTERSTRÖM, O.:
   Diagnostic significance of late cutaneous allergic responses and their correlation with radio allergo sorbent test.
   Clinical Allergy **12**, 489-497 (1982).
2. AUSTEN, K. F.:
   Biologic implication of the structural and functional characteristics of the chemical mediators of immediatetype hypersensitivity.
   The Harvey Lectures, series **73**, 93-161
   Academic Press New York (1979).
3. BARNES, N. C., PIPER, P. J., COSTELLO, J. F.:
   Comparative effects of inhaled leukotriene C_4, leukotriene D_4 and histamine in normal human subjects.
   Thorax **39**, 500-504 (1984).
4. BARTMANN, K., FOOKE, M.:
   Praktische Bedeutung der allergologischen Labordiagnostik.
   Z. Allg. Med. **56**, 701-710 (1980).
5. BAUMGARTEN, C., KUNKEL, G., RUDOLPH, R.:
   Vergleichende Untersuchungen von Graspollenallergikern behandelt mit Graspollen-Allergoid sowie an Aluminiumhydroxid-absorbierten Graspollenallergenen.
   Allergologie **5**, 89-96 (1982).
6. BAUR, X.:
   Bedeutung der "verzögerten bronchialen Reaktion" für Schweregrad und Therapie des allergischen Asthmas.
   Pharmakotherapie **4**, 191-196 (1981).
7. BERRENS, L.:
   Eine Theorie über die Entstehung der Inhalationsallergene.
   Allergie und Asthma **8**, 75-81 (1962).
8. BERRENS, L.:
   Antigenic relationship in atopy.
   Acta Allergologica **22**, 331-346 (1967).

9. BERRENS, L.:
Hausstauballergie als Modell der unspezifischen Überempfindlichkeit.
Naturwissenschaften **62**, 29-33 (1975).

10. BERRENS, L.:
The atopen: a rehabilitation.
Annuals of Allergy **36**, 351-361 (1976).

11. BERRENS, L., KERSTEN, W.:
Das Atopie-Syndrom.
Med. Klin. **74**, 125-131 (1979).

12. BISCHOFF, E., SCHIRMACHER, W.:
Farbnachweis für allergenhaltigen Hausstaub. 1. Mitteilung.
Allergologie **7**, 446-449 (1984).

13. BÖHRINGER, D., STEIN, E.:
Wie verläßlich sind Hautteste mit Hausstaub und Hausstaubmilben? Abhängigkeit von Hersteller und Testtechnik.
Akt. Derm. **7**, 177-180 (1981).

14. BRIGHTON, W. D., TOPPING, M. D., HENOCQ, E.:
Activity units for allergen extracts.
Clin. Allergy **9**, 591-596 (1979).

15. van BRONSWIJK, J. E. M. H.:
Hausstaubmilben, Vorkommen und Bedeutung.
Allergologie **1**, 55-60 (1978).

16. van BRONSWIJK, J. E. M. H.:
Neues zur Ökologie der Wohnungsmilben.
Allergologie **7**, 438-445 (1984).

17. BROSTOFF, J., GREAVES, M. F., ROITT, M.:
Cell mediated (delayed) hypersensitivity in patients with summer hay-fever.
Lancet **II**, 1269-1272 (1969).

18. BRUYNZEEL, P. L. B., BERRENS, L.:
IgE and IgG_4 antibodies in specific human allergies.
Int. Arch. Allergy appl. Immun. **58**, 344-350 (1979).

19. CHOOVORAVECH, P., YONGPANICH, Y., CHOOVORAVECH, N.:
Effect of immunotherapy in bronchial asthma: treatment with mite extract adsorbed on tyrosine.
Current Medical Research and Opinion **4**, 330-339 (1976).

20. CLAYTON, W. F., GEORGITIS, J. W., REISMAN, R. E.:
Insect sting anaphylaxis in patients without detectable serum venom-specific IgE.
Clin. Allergy **15**, 329-333 (1985).

21. COCA, A. F., COOKE, R. A.:
On the classification of the phenomena of hypersensitiveness.
J. Immunol. **8**, 163 (1923).

22. CONROY, M. C.:
Releasability - a new dimension in basophil and mast cell reactivity.
In: RING, J., BURG, G.:
New Trends in Allergy.
Springer, Berlin 40-45 (1981).

23. COOKE, R. A.:
Studies in specific hypersensitiveness. IV. New etiologic factors in bronchial asthma.
J. Immunol. **7**, 147-162 (1922).

24. COOMBS, R. R. A., GELL, P. C. H.:
The classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease.
In: GELL, P. G. H., COOMBS, R. R. A.:
Clinical aspects of immunology.
Blackwell Scientific Publications, Oxford 575 (1968).

25. CUNNINGHAM, A. J.:
Implications on the finding that antibody diversity develops after antigenic stimulation.
In: CUNNINGHAM, A. J.:
The generation of antibody diversity, a new look.
Academic Press, London - New York 89-103 (1976).

26. CZARNETZKI, B. M.:
Chemotaktische Mediatoren.
Allergologie **8**, 63-68 (1985).

27. CZARNETZKI, B. M., KRÜGER, G.:
Die Mastzelle als eine Differenzierungsform des Makrophagen.
Allergologie **7**, 4-9 (1984).

28. CZARNETZKI, N.:
Behandlung von Hausstaubmilbenallergien mit einer an Tyrosin adsorbierten Hausstaubmilben-Vakzine.
Z. Hautkr. **53**, 543-547 (1978).

29. DEICHMANN, B., SCHREYER, H.:
Erfahrungen mit einem an L-Tyrosin adsorbierten Extrakt der Hausstaubmilbe Dermatophagoides pteronyssinus bei der Behandlung milbenallergischer Patienten.
Allergologie **5**, 11-18 (1982).

30. DUNBAR, W. P.:
Zur Ursache und specifischen Heilung des Heufiebers.
München und Berlin 1903.

31. ETIEVANT, M., LELUC, B., BOUCLIER, R., HENOCQ, E.:
Immuno enzymatic study of IgG subclasses specific for allergen in house dust immediate hypersensitivity.
Ann. Allergy **43**, 169-173 (1979).

32. FILIPP, G.:
Immunologie allergischer Reaktionen.
In: FILIPP, G.:
Allergologie.
Werk-Verlag, München-Gräfelfing 218-253 (1980).

33. FISCHÖDER, W., NEUMANN, M., VELTMANN, G.:
Ergebnisse der subkutanen und oralen spezifischen Hyposensibilisierung mit Inhalationsallergenen.
Allergologie **5**, 24-33 (1982).

34. FORD, A., SEAGROATT, V., PLATTS-MILLS, TH. A. A., LØWENSTEIN, H.:
A collaborative study on the first international standard of Dermatophagoides pteronyssinus (house dust mite) extract.
J. Allergy Clin. Immunol. **75**, 676-686 (1985).

35. FORGACS, P., SWAN, A. V.:
Treatment of house dust allergy.
Brit. med. J. **3**, 774-777 (1968).

36. FOUCARD, T., JOHANSSON, S. G. O.:
Immunological studies in vitro and in vivo of children with pollinosis given immunotherapy with an aqueous and a glutaraldehyde treated tyrosine-adsorbed grass pollen extract.
Clin. Allergy **6**, 429-439 (1976).

37. FRANK, B.:
Hypo-(De-)sensibilisierung bei Patienten mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenüberempfindlichkeiten. Ergebnisse der Poliklinik der Universitäts-Hautklinik Tübingen von 1977-1980.
Med. Dissertation, Universität Tübingen 1983.

38. FUCHS, E.:
Spezifische Provokationsproben am Manifestationsorgan.
In: WERNER, M., RUPPERT, V.:
Praktische Allergiediagnostik.
2. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 96-114 (1974).

39. FUCHS, A. M., STRAUSS, M. B.:
The clinical evaluation and the preparation and standardization of suspensions of a new water-insoluble whole ragweed pollen complex.
J. Allergy **30**, 66-82 (1959).

40. GADDIE, J., SKINNER, C., PALMER, K. N. V.:
Hyposensitisation with house dust mite vaccine in bronchial asthma.
Brit. med. J. **2**, 561-562 (1976).

41. GEMSA, D., DEIMANN, W., BÄRLIN, E., SEITZ, M., LESER, H. G.:
Die Rolle von Prostaglandinen aus Makrophagen bei Regulation und Suppression der Immunantwort.
Allergologie **5**, 142-150 (1982).

42. GEMSA, D., KOZAN, B.:
Entzündungszellen.
Allergologie **7**, 183-194 (1984).

43. GEMSA, D., SEITZ, M., DEIMANN, W., BÄRLIN, E., LESER, H. G.:
Mediatoren aus Makrophagen.
Allergologie **4**, 308-313 (1981).

44. GIERTZ, H.:
Die Rolle der Mediatorstoffe bei allergischen Prozessen vom Frühtyp.
In: FILIPP, G.:
Allergologie.
Werk-Verlag, München-Gräfelfing 276-194 (1980).

45. GOWANS, J. L., McGREGOR, D. D.:
The immunological activities of lymphocytes.
Progr. Allergy **9**, 1-78 (1965).

46. GRONEMEYER, W.:
Intrakutaner Allergentest (Intrakutanprobe).
In: WERNER, M., RUPPERT, V.:
Praktische Allergiediagnostik.
2. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 11-23 (1974).

47. GÜNTHER, O.:
Antigene - Allergene.
In: FILIPP, G.:
Allergologie.
Werk-Verlag, München-Gräfelfing 107-121 (1980).

48. HAIDA, M., OKUDAIRA, H., OGITA, T., ITO, K., MIYAMOTO, T., NAKAJIMA, T., HONGO, O.:
Allergens of the house dust mite Dermatophagoides farinae. Immunochemical studies of four allergenic fractions.
J. Allergy Clin. Immunol. **75**, 686-692 (1985).

49. HAMMARSTRÖM, S.:
Leukotrienes.
Ann. Rev. Biochem. **52**, 355-377 (1983).

50. HERMANN, I. F.:
Die Differentialdiagnose der allergischen und vasomotorischen Rhinopathie.
Allergologie **1**, 121-124 (1978).

51. HÖTTER, G. J.:
Korrelation zwischen Prick-Test, Gesamt-IgE und RAST bei Typ I-Allergien.
Allergologie **6**, 4-9 (1983).

52. ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T.:
Identification of gamma E-antibodies as a carrier of reaginic activity.
J. Immunol. **98**, 1187-1198 (1967).

53. JOHNSTONE, D. E., DUTTON, A.:
The value of hyposensitisation therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study.
Pediatrics **42**, 793-802 (1968).

54. JORDE, W., LINSKENS, H. T.:
Allergene in einer sich wandelnden Welt.
Allergologie **7**, 123-126 (1984).

55. KALLOS, P.:
Entwicklungen der Allergielehre.
Allergologie **4**, 158-162 (1981).

56. KERN, A.:
Dust sensitization in bronchial asthma.
Med. Clin. N. Amer. **5**, 751-758 (1921).

57. KERSTEN, W.:
Die Korrelation von Hauttest - Provokationstest - RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) beim Hausstauballergen.
Allergologie **1**, 81-86 (1978).

58. KERSTEN, W.:
Korrelation von Hauttest/Provokationstest/RAST bei Asthmatikern mit Überempfindlichkeit gegen die Hausstaubmilbe Dermatophagoides pteronyssinus.
Allergologie **2**, 34-37 (1979).

59. KERSTEN, W.:
Parenterale Hyposensibilisierung.
Allergologie **4**, 212-218 (1981).

60. KERSTEN, W.:
Hausstauballergen. Vergleich von Test- und Behandlungslösungen verschiedener Firmen.
Allergologie **5**, 37-40 (1982).

61. KJELLMANN, N.-J. M., JOHANSSON, S. G. O., ROTH, A.:
Serum IgE levels in healthy children quantified by a sandwich technique (PRIST).
Clin. Allergy **6**, 51 (1976).

62. KLEINHANS, D.:
Allergen-spezifisches Immunglobulin E im Serum (RAST), Hauttests und Schleimhautprovokationstests mit Hausstaub- und Hausstaubmilbenextrakten bei Rhinopathien und Asthma bronchiale.
Fortschr. Med. **14**, 815-820 (1976).

63. KÖNIG, W., BOHN, A., PFEIFFER, P., SCHÖNFELD, W., THEOBALD, K.:
Immunologische Grundlagen der klinischen Allergie.
Atemw.-Lungenkrkh. **11**, 450-459 (1985 b).

64. KÖNIG, W., PFEIFFER, P., RAUSCHEN, I., SZPERALSKI, B., THEOBALD, K., BOHN, A.:
Isotypenspezifische Induktion und Suppression der IgE-Antikörperantwort.
Allergologie **8**, 159-172 (1985 a).

65. KÖNIG, W., THEOBALD, K., MÜLLER, G., PFEIFFER, P., BOHN, A.:
The IgE-receptor.
In: RING, J., BURG, G.:
New Trends in Allergy.
Springer, Berlin 21 (1981).

66. KOERS, W. J., BERRENS, L.:
Skin tests, IgE and complement in the diagnosis fo atopic diseases.
Int. J. Tiss. Reac. **1**, 37-44 (1979).

67. KOIVIKKO, A.:
IgA deficiency and infantile atopy.
Lancet **II**, 668-669 (1973).

68. KOWNATZKI, E.:
Reaktionsmechanismen der Allergie aus heutiger Sicht.
Allergologie **4**, 163-166 (1981).

69. KOWNATZKI, E.:
Die Rolle von Mediatoren bei der Auslösung allergischer Symptome.
Allergologie **8**, 43-46 (1985).

70. KUNKEL, G., BAUMGARTEN, C.:
Grundlagen des Sensibilisierungsvorganges und Möglichkeiten der genetischen Kontrolle von Atemwegsatopien.
Allergologie **1**, 187-190 (1978).

71. LICHTENSTEIN, L. M., NORMAN, P. S., WINKENWERDER, W. C.:
Antibody response following immunotherapy in ragweed hay fever. Allpyral vs. whole ragweed extract.
J. Allergy **41**, 49-57 (1968).

72. LISCHKA, G., GOTTMANN-LÜCKERATH, I.:
Zelluläre Immunreaktion bei Pollenallergie.
Hautarzt **22**, 445-447 (1971).

73. van de LUSTGRAAF, B., RIJCKAERT, G., LINSKENS, H. F.:
Ökologie der Hausstauballergene.
Allergologie **1**, 61-73 (1978).

74. MAASCH, H. J., GEISSLER, W., WAHL, R., WINTER, G., MAAS, J.:
Untersuchungen von Allergenen und Allergoiden aus 6-Gräserpollen.
Allergologie **5**, 83-88 (1982).

75. MALLING, H.-J., SKOV, P. S., PERMIN, H., NORN, S., WEEKE, B.:
Basophil histamine release and humoral changes during immunotherapy.
Allergy **37**, 187-190 (1982).

76. MARONE, G., POTO, S., PETRACCA, R., de LUTIO di CASTELGUIDONE, E., CONDORELLI, M.:
Bedeutung der 5-Lipoxygenase-Metaboliten und der Phospholipase A_2 bei der Histaminfreisetzung aus menschlichen Basophilen.
Allergologie **7**, 23-26 (1984).

77. MARQUES, A., AVILA, R.:
Results of a clinical trial with a Dermatophagoides pteronyssinus tyrosine adsorbed vaccine.
Allergol. Immunopathol. **VI (3)**, 231-235 (1978).

78. MARSH, D. G., MEYERS, D. A., BIAS, W. B.:
The epidemiology and genetics of atopic allergy.
N. Engl. J. Med. **305**, 1551-1559 (1981).

79. von MAYENBURG, J., DÜNGEMANN, H., RAKOSKI, J., STIX, E.:
Ergebnisse einer dreijährigen Hyposensibilisierung mit L-Tyrosin-Pollen-Allergoid.
Allergologie **4**, 36-42 (1981).

80. MICHEL, H.:
Voraussetzungen, Indikationen und Kontraindikationen für Allergenhauttestungen.
In: WERNER, M., RUPPERT, V.:
Praktische Allergiediagnostik.
2. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 82-90 (1974).

81. MORLEY, J.:
The control of lymphokine secretion.
Allergologie **5**, 169-173 (1982).

82. MORRISON-SMITH, J.:
Studies of the prevalence of asthma in childhood.
Allergol. Immunopathol. **3**, 127-136 (1975).

83. MUMCUOGLU, Y.:
Hausstaubmilben und Hausstauballergie. Ätiologie und Prophylaxe.
Inform. Arzt **18**, 46-54 (1983).

84. NEUMANN, M., BECKER, S., VELTMANN, G.:
Vergleichende Untersuchungen pollenfreier und pollenhaltiger Allergenextrakte in der cutanen und intracutanen Testung.
Allergologie **5**, 97-104 (1982).

85. NOLTE, D.:
Allergie und Asthma.
Dt. Derm. **33**, 969-979 (1985).

86. NOON, L.:
Prophylactic inoculation against hay fever.
Lancet **II**, 1572-1573 (1911).

87. NORMAN, P. S., LICHTENSTEIN, L. M.:
Comparison of alum-precipitated and nonprecipitated aqueous ragweed pollen extracts in the treatment of hay fever.
J. Allergy clin. Immunol. **61**, 384-389 (1978).

88. OPREE, W.:
Genetische und nicht-genetische Regulative der Reagin-Antwort des Atopikers.
Allergologie **2**, 148-151 (1979).

89. PEARCE, F. L.:
Die Stimulus-Sekretions-Kopplung in der Mastzelle.
Allergologie **7**, 27-29 (1984).

90. PETRI, E., van BRONSWIJK, J. E. M. H., RIJCKAERT, G., van de LUSTGRAAF, B., TRENDELENBURG, F.:
Prophylaxe der Hausstaubmilbenallergie - Verhandlungsergebnis.
Allergologie **5**, 109-119 (1982).

91. v. PIRQUET, C.:
Allergie.
Münch. med. Wschr. **53**, 1457 (1906).

92. v. PIRQUET, C., SCHICK, B.:
Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion.
Münch. med. Wschr. **53**, 66 (1906).

93. PORTIER, P., RICHET, CH.:
De l'action anaphylactique de certains vênins.
C. R. Soc. Biol. **54**, 170 (1902).

94. PROPPING, P., VOIGTLÄNDER, V.:
Was ist gesichert in der Genetik der Atopien?
Allergologie **6**, 160-168 (1983).

95. RIJCKAERT, G.:
Negative Einflüsse industrieller Extraktionsverfahren auf die allergologische Diagnostik.
Allergologie **6**, 61-62 (1983).

96. RIJCKAERT, G., THIEL, C., FUCHS, E.:
Silberfischchen und Staubläuse als Allergene.
Allergologie **4**, 80-86 (1981).

97. RING, J.:
Ätiopathogenese pseudoallergischer (anaphylaktoider) Reaktionen.
Allergologie **4**, 174-183 (1981).

98. RING, J.:
Reaktionsbereitschaft (releasability): Veränderte Reaktionsmuster in der Freisetzung vasoaktiver Mediatoren.
Allergologie **7**, 41-48 (1984).

99. RING, J.:
Mediatoren bei allergischen Hautkrankheiten.
Allergologie **8**, 69-78 (1985).

100. RÖLLINGHOFF, M.:
Interleukine: Ihre Rolle und Wirkung bei der immunologischen Abwehrreaktion.
Allergologie **6**, 397-400 (1983).

101. RÜDE, E., SPAETH, E.:
Ir-Geneffekte von MHC-Antigenen bei der Antigenerkennung durch T-Lymphozyten.
Allergologie **8**, 153-158 (1985).

102. RÜDIGER, W.:
Obere und untere Atemwege eine Funktionseinheit bei Provokationstesten?
Allergologie **6**, 334-338 (1983).

103. RÜDIGER, W., BRAUN, E.:
Der Intranasaltest rhinomanometrisch ausgewertet im Verhältnis zu Hauttest und RAST.
Allergologie **1**, 136-139 (1978).

104. RUPPERT, V.:
Pricktest - Besonderheiten der Allergendiagnostik in der ärztlichen Praxis.
In: WERNER, M., RUPPERT, V.:
Praktische Allergiediagnostik.
2. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 24-35 (1974).

105. RUPPERT, V.:
Moderne rationelle Therapie der Pollinose.
Allergologie **8**, 1. Sonderheft 6-16 (1985).

106. SEIFERT, J.:
Resorption großmolekularer Proteine und deren Wirkung auf das Immunsystem.
Allergologie **6**, 141-148 (1983).

107. SOLOMON, W. R.:
Assessing fungus prevalence in domestic interiors.
J. Allergy clin. Immunol. **56**, 235-243 (1975).

108. SONAK, R.:
Sensibilisierung von Rattenmastzellen durch Human-Immunglobuline.
Allergologie **6**, 43-45 (1983).

109. SZENTIVANYI, A.:
The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma.
J. Allergy **42**, 203-232 (1968).

110. SZENTIVANYI, A., SZENTIVANYI, J.:
Neuester Stand der Rezeptoren-Theorie bei Atopie.
Allergologie **6**, 155-159 (1983).

111. SCHLUMBERGER, H. D.:
Pseudoallergische Reaktionen durch Arzneimittel und Chemikalien.
Allergologie **5**, 183-189 (1982).

112. SCHMUTZLER, W., GLÜCK, S., SCHÖNFELD, W., STAUBACH, V.:
Die Bedeutung des IgE und anderer Faktoren für die Funktion menschlicher Mastzellen.
Allergologie **7**, 60-62 (1984).

113. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G.:
Mediatoren bei Asthma bronchiale.
Allergologie **8**, 79-89 (1985 a).

114. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G.:
Das exogen-allergische Asthma bronchiale - Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie.
Allergologie **8**, 186-194 (1985 b).

115. SCHULTZE-WERNINGHAUS, G., DÖRRER, CH.:
Häufigkeit und klinische Bedeutung von Sensibilisierungen gegen Hausstaub und Hausstaubmilbe bei Asthma bronchiale.
Allergologie **1**, 74-80 (1978).

116. SCHULTZE-WERNINGSHAUS, G., MAIER-SYDOW, J.:
Kausale Therapie des Asthma bronchiale. Karenz und Hyposensibilisierung.
Therapiewoche **30**, 6678-6690 (1980).

117. STAMMBERGER, H.:
Die Behandlung der Hausstaubmilbenallergie. Drei Jahre Erfahrung mit Semidepotextrakten von Dermatophagoides pteronyssinus (DP).
Laryng. Rhinol. **59**, 820-828 (1980).

118. STAUD, R.-D., RUDOLPH, R., BAUMGARTEN, C., KUNKEL. G., SLADEK, M.:
Immunglobulinverläufe von Gesamt- und spezifischem IgE bei Tierhaarallergikern nach Tierhaar-Karenz.
Allergologie **5**, 75-80 (1982).

119. STEMMANN, E. A., DERDA, E.:
Diagnostik bei kindlichen Asthmatikern mit einer Allergie gegen Hausstaub bzw. Hausstaubmilbe unter besonderer Berücksichtigung der inhalativen Provokation.
Allergologie **1**, 89-92 (1978).

120. VOIGTLÄNDER, V.:
Bedeutung des Komplementsystems für die klinische Allergologie.
Allergologie **6**, 149-153 (1983).

121. VOORHORST, R.:
Biologische Standardisierung von Allergenextrakten.
Allergologie **4**, 167-173 (1981).

122. VOORHORST, R., SPIEKSMA, F. TH. M.:
Fünfzehn Jahre Hausstaubmilbenforschung in Leiden.
Allergologie **1**, 93-101 (1978).

123. VOORHORST, R., SPIEKSMA-BOEZEMAN, M. I. A., SPIEKSMA, F. TH. M.:
Is a mite (Dermatophagoides sp.) the producer of the house-dust allergen?

Allergie und Asthma **10**, 329-334 (1964).

124. VOORHORST, R., SPIEKSMA, F. TH. M., VAREKAMP, H.:
House-dust atopy and the house-dust mite Dermatophagoides pteronyssinus.
Stafleu, Leiden 1969.

125. VOORHORST, R., SPIEKSMA, F. TH. M., VAREKAMP, H., LEUPEN, M. J., LIJKLEMA, A. W.:
The house-dust mites (Dermatophagoides pteronyssinus) and the allergens it produces. Identity with the house-dust allergen.
J. Allergy **39**, 325 (1967).

126. WARNER, J. O., SOOTHILL, J. F., PRICE, J. F., HEY, E. N.:
Controlled trial of hypsensitisation to Dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma.
Lancet **II**, 912-915 (1978).

127. WEEMAES, C. M. R., STOOP, J. W., BERRENS, L.:
Inactivation of haemolytic complement by house dust allergen in the serum of children with atopic diseases.
Clinical Allergy **7**, 75-82 (1977).

128. WEIDNER, H.:
Bestimmungstabellen der Vorratsschädlinge und des Hausungeziefers Mitteleuropas.
G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1971.

129. WERNER,M., GRONEMEYER, W., FUCHS, E.:
Ergebnisse der spezifischen Desensibilisierung mit wäßrigen Allergen-Extrakten.
Dtsch. med. Wochenschr. **95**, 877-882 (1970).

130. WIDE, L., BENNICH, H., JOHANSSON, S. G. O.:
Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies.
Lancet **II**, 1105-1107 (1967).

131. WORTMANN, F.:
Orale Hyposensibilisierung.
Allergologie **4**, 219-224 (1981).

132. WÜTHRICH, B., ARRENBRECHT, S.:
Pollinose als Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp.
Allergologie **7**, 216-221 (1984).

133. YUNGINGER, J. W., GLEICH, G. J.:
Nervous and behavioral effects of microwafe radiation in humans.
J. clin. Invest. **52**, 1268-1275 (1973).

134. ZENNER, H. P.:
Die ausführliche Anamnese, ein entscheidendes Instrument der Allergiediagnostik.
Allergologie **1**, 117-120 (1978).

L E B E N S L A U F

Am 12. November 1943 wurde ich, Karl-Hans Groß, als Sohn des Karl Groß, Orthopädie-Schuhmachermeister, und der Magdalene, geborene Messner, Hausfrau, in Trossingen geboren.

1946	Umzug nach Neuenstein, Nordwürttemberg
1950 - 1955	Besuch der Volksschule in Neuenstein
1955 - 1964	Besuch des Gymnasiums bei St. Michael in Schwäbisch-Hall bis zum Abitur
1964 - 1965	verkürzter Grundwehrdienst
1965 - 1967	Medizinstudium in Tübingen
1967 - 1968	ev.-Theologiestudium in Tübingen
1969 - 1973	Medizinstudium in Tübingen
2.8.1973	Staatsexamen
1973 - 1974	Medizinalassistent an der Medizinischen Universitäts-Klinik Tübingen, der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Reutlingen und am Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
1974 - 1975	DFG-Assistent bei Professor Dr. Greim, Institut für Toxikologie der Universität Tübingen
12.2.1975	Approbation
1975 - 1979	Wiss. Angest. an der Universitäts-Hautklinik Tübingen
14.2.1979	Anerkennung als Hautarzt
6.6.1979	Zusatzbezeichnung Allergologie
1979 - 1980	Tätigkeit als Praxisvertreter
1980	Niederlassung als Hautarzt-Allergologie in Nürtingen
1981	Heirat mit Angelika Berens
1985 - 1987	Doktorarbeit unter Anleitung von Professor Dr. G. Lischka